B. Gramlich

Mainz 1979

Aus der Klinik für Rheumakranke Bad Kreuznach
(Chefarzt: Prof. Dr. med. F. Schilling)

UNTERSUCHUNG ZUM VORKOMMEN DER SPONDYLITIS ANKYLOPOETICA BEI ANSCHEINEND GESUNDEN HLA B27 POSITIVEN PERSONEN

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz dem
Fachbereich Medizin

vorgelegt von

Bernd Gramlich
aus Pfungstadt

Mainz 1979

Dekan:	Professor Dr. med. H. Leithoff
1. Gutachter:	Prof. Dr. F. Schilling
2. Gutachter:	Prof. Dr. E.-M. Lemmel

Tag der mündlichen Prüfung: 28. 11. 1979

gewidmet meinen Eltern

Inhaltsübersicht

I. Einleitung

Seit Aird und seine Kollegen im Jahre 1953 eine Häufung der Blutgruppe O bei Patienten mit Magenkarzinom beschrieben, haben sich zahlreiche Forscher bemüht, ähnliche Verbindungen zwischen Blutgruppenfaktoren und Erkrankungen zu finden. Die Möglichkeiten, die solche "Krankheitsmarker" bieten, liegen klar auf der Hand: Man kann sie als Diagnosehilfe verwenden, relativ einfach Risikogruppen definieren und gezielte Vorsorgeuntersuchungen anstreben. Bei einer hohen Assoziation des Markers zur Krankheit würde sich evtl. sogar ein Screening-Verfahren lohnen. Das ABO-Blutgruppen-System jedoch erwies sich als nicht geeignet, die hoch gesteckten Erwartungen zu erfüllen. Eine Wende deutete sich an, als Lilly (1964, 1968) bei Tierversuchen herausfand, dass der Genort für das H2 Histokompatibilitäts-System der Maus in enger Verbindung zu den Genen steht, die sowohl die Antwort auf Fremdantigenreize (Immun-Antwort) als auch die Anfälligkeit für bestimmte Krankheiten regeln (30, 31). Da man weiss, dass das System der Leukozytenantigene (HLA) weitgehend dem H2-System der Maus entspricht (Klein und Schreffler 1971), lag es nahe, auch bei Menschen nach einer Verbindung zwischen dem HLA-System und Krankheitswahrscheinlichkeiten zu suchen. Zu diesem Zeitpunkt war das System der menschlichen Leukozytenantigene schon Gegenstand intensiver Forschung. Der Grund allerdings war ein anderer: Man hatte herausgefunden, dass die Leukozytenantigene als sog. Transplantationsantigene fungieren und deshalb der Erfolg der Transplantation eines Organs in grossem Mass von der Übereinstimmung von Spender und Empfänger im HLA-System abhängt. Jetzt begann man auch gezielt nach einem Zusammenhang zwischen dem HLA-System und bestimmten Krankheiten zu forschen.

Einen entscheidenden Fortschritt machten die Forschungen in dieser Richtung, als Amiel et al. im Jahre 1967 beim Morbus Hodgkin auffallend häufig das Antigen W 5 nachweisen konnte (3). 1972 entdeckte dann Stokes eine signifikante Häufung von HLA A 1 und B 8 bei der Zöliakie (54) und White von B 13 und BW 17 bei der Psoriasis vulgaris (62). In den folgenden Jahren fand man dann auch bei chronisch aggressiver Hepatitis, akuter lymphatischer Leukämie, Dermatitis herpetiformes, Morbus Reiter und akuter Iridocyklitis und verschiedenen Arthritiden signifikante Häufungen bestimmter HLA-Antigene.

Die eindeutig strengste Assoziation jedoch beschrieben unabhängig voneinander Brewerton et al., Schloßstein et al. und Schattenkirchners Doktorand Schürer im Jahr 1973: Alle drei untersuchten Patienten mit Spondylitis ankylopoetica und fanden, dass 96 % (Brewerton), 88 % (Schloßstein) bzw. 91,5 % (Schürer) dieser Patienten das Antigen HLA B27 besassen. Seit dieser Zeit wurden zahlreiche weitere Untersuchungen angestellt, die diese ersten Ergebnisse untermauerten. Fast immer jedoch ging man bei diesen Untersuchungen von der Krankheit aus, d.h. man bestimmte bei einer Gruppe von Patienten mit gesicherter Sp.a. die HLA-Antigene und prüfte, in welchem Prozentsatz HLA B27 vorkam.

Mit meiner Arbeit bin ich nun den umgekehrten Weg gegangen. Ich habe als Kollektiv nicht an Spondylitis ankylopoetica Erkrankte gewählt, sondern gesunde Blutspender, die das Antigen HLA B27 besitzen. Diese habe ich dann gezielt auf eine mögliche Sp.a. untersucht. Als Kontrollgruppe dienten gesunde Blutspender, die für HLA B27 negativ waren.

Bevor ich auf Art und Methode dieser Untersuchung eingehe, halte ich es für angebracht, die Krankheit Spondylitis ankylopoetica und das HLA-System des Menschen je in einem gesonderten Kapitel vorzustellen.

II. Spondylitis ankylopoetica (sog. Bechterew'sche Krankheit)

1. Krankheitsdefinition

Die Spondylitis ankylopoetica (Sp.a.) ist ein chronisch entzündlich rheumatisches Leiden, das den bindegeweblichen Anteil des Bewegungsapparates, vor allem aber das Achsenskelett befällt. Betroffen sind knorpelige Gelenke bzw. Fugen wie Iliosakralgelenke und Schambeinfugen, und synoviale Gelenke wie die Extremitätengelenke und vor allem die Intervertebralgelenke der Wirbelsäule. Auch der Bandapparat der Wirbelsäule und Sehnenansätze können befallen sein. Das Leiden hat einen teils destruktiven, teils metaplastisch produktiven Charakter mit Tendenz zur Ankylose. Eine arthritische Beteiligung der Extremitätengelenke ist häufig, viszerale Manifestationen dagegen selten. Die Dauer des Krankheitsprozesses reicht von einigen Jahren bis zu zwei oder drei Jahrzehnten. Das Leiden zeigt eine wechselhafte Aktivität und kann in jedem Stadium zum vorübergehenden oder endgültigen Stillstand kommen. Da es jedoch nicht heilbar im eigentlichen Sinne ist, führt es manchmal bis zur völligen Versteifung des Achsenskeletts mit narbig verbleibendem Dauerschaden.

Die klinische Symptomatik wird vom Schmerz und von der Funktionsbehinderung (Versteifung) beherrscht und durch lokale und systemische Entzündungszeichen repräsentiert. Diese sind der Schmerz vom Entzündungstyp, d.h. der in der Ruhe (Flachlage, Schlaf) stärker werdende Lokalschmerz, der bei der Sp.a. vorwiegend von der Iliosakralarthritis ausgeht; weiter die Entzündung peripherer Gelenke (flüchtige Synovitis, dauerhafte Arthritis) und schliesslich humorale Zeichen der allgemeinen Entzündung (Blutbefunde).

Die Ätiologie der Krankheit ist bis heute weitgehend unbekannt.

2. Morbidität und Geschlechtsdisposition

Die Krankheitshäufigkeit beträgt in der weissen Bevölkerung nach den neuesten Untersuchungen ca. 0,4 % (10). Männer erkranken ca. 8 mal häufiger als Frauen, d.h. nur ca. 12 % der Patienten mit Sp.a. sind weiblichen Geschlechts (50).

3. Erblichkeit

Die Sp.a. ist die einzige entzündlich rheumatische Erkrankung, bei der ohne Zweifel die genetische Disposition eine wesentliche Rolle spielt (15): Verwandte ersten Grades von Sp.a.-Patienten erkranken ca. 20 bis 40 mal häufiger an Sp.a. als die Durchschnittsbevölkerung (21, 20, 48, 50). Wahrscheinlich ist die Krankheitsbereitschaft polygen determiniert und bedarf zu ihrer Realisation bestimmter Umweltfaktoren (29).

4. Manifestationsalter

Die Sp.a. beginnt in 80 bis 90 % der Fälle zwischen dem 16. und 40. Lebensjahr mit einer deutlichen Häufung im 3. Lebensjahrzehnt (49). Etwa ein Viertel der Krankheitsprozesse beginnen bereits vor dem 20. Lebensjahr, 6 % bereits zwischen dem 8. und 16. Lebensjahr (juvenile Sp.a.) (49).

Ein Auftreten der Krankheit jenseits des 40. Lebensjahrs ist selten (10 %). Es können aber bis ins 6. Lebensjahrzehnt aktive spondylarthritische Prozesse auftreten, die dann besondere differentialdiagnostische Wachsamkeit erfordern (Osteomalazie, Karzinose, Osteomyosklerose).

Berücksichtigt man die Geschlechtsverteilung, erkennt man, dass vor allem junge Männer Sp.a. gefährdet sind.

5. Morphologie und Pathologie (22, 26)

Man findet eine Entzündung der kleinen Wirbelgelenke mit lymphoplasmazellulärer Infiltration, Ergussbildung, Entwicklung von Granulationsgewebe, Zerstörung des Gelenkknorpels und Ankylosierung. Parallel dazu entwickelt sich eine Verknöcherung der äusseren Lamelle des Anulus fibrosus der Bandscheiben. Häufig findet man eine knöcherne Überbrückung der Zwischenwirbelräume durch Syndesmophyten und eine Ankylose der Kostovertebralgelenke

6. Verlaufsstadien (52)

1. Klinisches Verdachtsstadium ohne Röntgensymptome
2. Präspondylitisches = Iliosakralstadium
   Röntgenologisch ist hier eine Iliosakralarthritis nachweisbar
3. Versteifendes = Wirbelsäulenstadium
   a) Phase der reversiblen Behinderung, Teilversteifung
   b) Phase der Fixierung
   c) Phase der Deformierung, fixierte Fehlstellung

2. und 3. sind die Stadien der floriden Krankheitsentwicklung
   Dauer 2 bis 20 Jahre (im Durchschnitt 4 bis 5 Jahre)

4. Spät- und Endstadium
   Selbstinaktivierung mit Restentzündung, narbige Progredienz, Abbau.

Das Leiden kann in jedem Stadium zum Stillstand kommen, die Gesamtdauer bis zum Erreichen des Endstadiums beträgt im Durchschnitt 22,6 Jahre (6 bis 50 Jahre).

7. Klinik (52, 48)

Initialsymptome (vgl. Tab. 3)

Das Leiden beginnt meistens schleichend ohne grosse Allgemeinsymptome. 60 bis 70 % der Sp.a.-Fälle beginnen an der Wirbelsäule vorwiegend mit pseudoischialgischen Schmerzen, die einseitig oder abwechselnd beidseitig vom Becken in den Oberschenkel hinten oder seitlich ausstrahlen. Besonders charakteristisch für die Sp.a. ist das Auftreten eines nächtlichen, tiefsitzenden Kreuzschmerzes, der die Patienten oft zu bestimmten Uhrzeiten weckt und aus dem Bett treibt. Bewegung lindert diesen Schmerz vom Entzündungstyp. Nicht immer beginnt die Krankheit jedoch am Stammskelett: Ca. 30 % aller Sp.a.-Fälle zeigen als Primärsymptom Gliedmassenarthritiden vor allem der unteren Extremitäten. Häufig ist hier eine flüchtige exsudative Synovitis des Kniegelenks (ca. 7 %). Aber auch an eine akute Polyarthritis als Erstsymptom muss man denken: Immerhin 7 % aller Sp.a.-Fälle beginnen auf diese Weise. Früher hat man diesen Prozentsatz unterschätzt und viele Fälle von Sp.a. fälschlicherweise einer sekundär chronischen Polyarthritis zugerechnet.

Die Häufigkeit eines peripher-arthritischen Beginns ist altersabhängig: Je jünger der Patient ist, desto häufiger wird das Initialstadium von Gelenkentzündungen begleitet. Bei der juvenilen Sp.a. herrscht das arthritische Bild in vielen Fällen sogar einige Zeit vor.

Seltenere Initialsymptome sind Iritis, Fersenschmerzen, Thoraxschmerz (vor allem beim Atmen) oder Nackenschmerzen.

Die systemischen Entzündungszeichen sind in diesem Initialstadium nicht immer ausgeprägt, die BSG kann hoch-normal sein

Klinisches Verdachtsstadium

Von einem klinischen Verdachtsstadium sprechen wir, wenn klinische Symptome zwar auf eine Sp.a. hinweisen (vgl. oben), der Röntgenbefund der Iliosakralgelenke aber noch normal ist, bzw. nicht sicher einer Sp.a. zugeordnet werden kann.

Symptomatik des floriden Leidens

Im allgemeinen kann man zuerst ein Iliosakralstadium beobachten. Dieses präspondylitische, d.h. noch nicht auf die Wirbelsäule übergreifende Stadium ist gekennzeichnet durch einen röntgenologisch nachweisbaren Iliosakralumbau, eine Iliosakralarthritis. Diese äussert sich als Ruheschmerz, der vom Kreuz in die Dermatome L 2 bis S 3 ausstrahlt. Klopfempfindlichkeit und mechanische Schmerzauslösung durch Gelenkflächenverschiebung oder -stauchung sind unzuverlässige Zeichen! Ein typisches Zeichen ist auch hier der nächtlich weckende, bzw. frühmorgendliche Kreuzschmerz, der mit Bewegung besser wird. Für die ärztliche Frühdiagnose wäre es wichtig, gerade dieses Stadium zu erfassen, da die Lendenwirbelsäule hier noch ohne Funktionsbehinderung ist.

Der Krankheitsprozess breitet sich dann meistens von kaudal nach kranial aus. Die gewöhnliche Lokalisationsfolge der Schmerzen vom Becken über den Thorax zum Nacken und die Funktionseinbusse von der Lendenwirbelsäule über die thorakale Atembreite bis zur Halswirbelsäule kann jedoch manchmal umgestellt oder übersprungen werden.

Das dann folgende versteifende Stadium äussert sich als zumeist noch reversible Behinderung. Man findet eine vorwiegend morgendliche Teilversteifung der Lendenwirbelsäule mit Entfaltungsverlust beim Bücken. Das Schobersche Zeichen wird pathologisch und die Lendenwirbelsäule zeigt eine für die Sp.a. typische Entfaltungsbehinderung.

In der Phase der Fixierung versteift die Lendenwirbelsäule dann zumeist in Streckhaltung. Die letzte Phase dieses Stadiums ist die Deformierung, bei der verschiedene Formen fixierter Fehlstellungen möglich sind. Die Brustwirbelsäule ist oft kyphotisch verformt, kann aber besonders bei adoleszent begonnenen Fällen auch in Streckstellung versteifen. Die zunehmende Einschränkung der Atembreite ist ein Zeichen des Befalls der Rippenwirbelgelenke und ist oft von Brustkorbschmerzen begleitet. Genau wie das pathologische Schobersche Mass ist dies ein relativ spätes Symptom, auf das man bei der Diagnosestellung auf keinen Fall warten soll!

In zwei Dritteln aller Fälle erreicht die Krankheit letztendlich die Halswirbelsäule und kann sich dort in Form eines entzündlichen Cervikal-Syndroms bemerkbar machen.

Zu diesem Zeitpunkt hatten ca. 60 % aller Patienten irgendwann im Laufe der Krankheit eine entzündliche Beteiligung extravertebraler Gelenke, die entweder chronisch wurde oder spontan remittierte. Dabei sind die unteren Extremitäten mindestens dreimal so häufig betroffen wie die oberen. Diese Arthritiden bilden mit dem Wirbelsäulenleiden eine nosologische Einheit (Schilling 1966), d.h. es handelt sich nicht um eine Zusatzerkrankung zum Grundleiden Sp.a., sondern um eine weitere Manifestation der gleichen Krankheit.

Weniger häufig als an den Extremitätengelenken findet man Arthritiden am Thorax (obere Sternalarthritis der manubriosternalen Synchondrose) und am Kiefergelenk. Sehr selten ist eine versteifende Panarthritis.

Allgemeine Entzündungszeichen beweisen die zugrunde liegende systemische Entzündung. Vor allem die BSG und die Elektrophorese geben gute Hinweise auf die Aktivität des Prozesses.

Hochaktive Verlaufsformen mit sehr hoher Blutsenkung, Hypergammaglobulinaemie und Bluteisenerniedrigung machen bis zu 5 % der Fälle aus ("Gamma-Typ" der Sp.a.) (49).

Die Iritis (Iridozyklitis) ist ein Leitsymptom und kommt in 25 % aller Fälle meistens einseitig bzw. wechselseitig vor. Jede Regenbogenhautentzündung eines Mannes ist deshalb auf Sp.a. verdächtig. Auch ein quälender Fersenschmerz wird oft zum führenden Symptom. Er beruht auf einer Tendoostitis achillae Bursitis subachillea oder dem entzündlichen Fersensporn.

Hat der Krankheitsprozess seine endgültige Ausdehnung erreicht, sprechen wir vom Spätstadium. Dieses Stadium geht dann durch Selbstinaktivierung in das Endstadium über. Die meisten Patienten erreichen dieses Stadium zwar vorgealtert aber noch aktiv und berufstätig schon im 5. Lebensjahrzehnt nach durchschnittlich 20 Jahren Krankheitsdauer. Der Krankheitsprozess steht nun zwar still, aber es droht immer noch eine narbige Progredienz, die, vor allem bei Vernachlässigung der krankengymnastischen Therapie zu weiteren Deformierungen führen kann. Die Blutsenkung bleibt oft auch weiterhin leicht beschleunigt, auch die Iritiden können rezidivieren. Die Lendenwirbelsäule ist total versteift, die Rückenmuskulatur atrophisiert. Je nach Ausdehnung kommen Brustkyphose, Thoraxstarre (Atembreite unter 2 cm), Teilversteifung der Halswirbelsäule, Beeinträchtigung und Fehlstellung der Hüftgelenke und Beeinträchtigung weiterer Gelenke hinzu. Die Vitalkapazität der Lunge bleibt durch kompensatorisch vermehrte Zwerchfellexkursionen im unteren Normbereich.

Viszerale Manifestationen gibt es am Auge und am Herz: In einem Viertel aller Fälle findet man eine Iritis, in weniger als 6 % einen AV-Block ersten Grades und in kaum 3 % eine Mesaortitis, die über die Dilatation des Aortenklappenringes zur Aorteninsuffizienz führen kann.

Komplikationen der Sp.a. sind die sekundäre Amyloidose (Amyloidnephrose unter 1 %), eine Colitis ulcerosa, die auch als Grundkrankheit auftreten kann, und an der Lunge ein Emphysem oder eine chronische Bronchitis. Sehr selten findet man eine kardiopulmonale Insuffizienz oder am Rückenmark Cervikalkompressionen mit Querschnittsbildern durch Wirbelfraktur oder Luxation. In Spätfällen kann ein Cauda-equina-Syndrom vorkommen (siehe oben).

Prognose und Lebenserwartung sind im allgemeinen günstig und werden durch die psychische Stabilität des gesundungswilligen und anpassungsfähigen Patienten unterstützt. Nur etwa 5 % der Fälle nehmen einen primär ungünstigen Verlauf und enden zum Teil in Pflegebedürftigkeit und Siechtum. Es lassen sich hier drei zwar zahlenmässig kleine, wegen ihres bösartigen Verlaufs jedoch wichtige Sonderformen der Sp.a. erkennen (50):

1. Die total versteifende ankylosierende Panarthritis ist eine Extremvariante der juvenil ankylosierenden Sp.a.

2. Die primär mit Coxitis ankylosierende Verlaufsform beginnt schon in der Pubertät. Im 2. Lebensjahrzehnt ist bereits das Endstadium erreicht: Das Becken ist total ankylosiert und die Lenden- und Brustwirbelsäule brettartig aufrecht versteift.

3. Den bipolaren Manifestationstyp findet man bei Erkrankungsbeginn in der Adoleszenz. Bipolar heisst der Typ deshalb, weil als Initialsymptome eine floride Iliosakralarthritis am Becken einerseits und eine luxierende Atlantoaxialarthritis im kraniocervikalen Bereich andererseits bestehen. Die besondere Gefahr dieses Typs besteht in der Kompression des Cervikalmarks durch den nach ventral luxierten Atlas.

Als <u>atypische Sp.a.</u> bezeichnet man jene Wirbelsäulenaffektionen, die ausgehend von einer anderen Grunderkrankung das klinische Bild der Sp.a. nachahmen. Hierzu gehören die Spondylitis psoriatica, das chronische Reiter-Syndrom und die atypische Sp.a. bei Colitis ulcerosa und Enteritis regionalis.

Bei <u>Frauen</u> verläuft das Leiden im allgemeinen gutartiger als bei Männern. Der Prozess ist häufig in der Dauer abgekürzt oder frühzeitiger inaktiviert und die Versteifung erfolgt selten in der Kyphose, sondern meist in der funktionell und kosmetisch günstigeren Normalstellung mit hohlrundem Rücken. Nicht selten greift die Krankheit überhaupt nicht auf die Wirbelsäule über und bleibt im Iliosakralstadium stecken. Gerade bei Frauen gibt es wahrscheinlich eine hohe Zahl dieser Abortivfälle, die gar nicht als Sp.a. erkannt werden.

<u>Abortivformen</u> (50)

Als Abortivform der Sp.a. fassen wir das Bild einer isoliert bleibenden doppelseitigen Iliosakralarthritis auf, d.h. eine Verlaufsform, die im präspondylitischen Stadium steckengeblieben ist. Hierzu gehört mit einer unbekannten Dunkelziffer die Mehrzahl der Sp.a.-Fälle, die bis zur zufällig entdeckten Synostosierung der Iliosakralgelenke klinisch stumm verlaufen oder subjektiv kaum bemerkt werden. Wie oben beschrieben, findet man diese Abortivform gehäuft bei Frauen (mit 1[illegible] % zweimal häufiger als bei Männern).

<u>8. Röntgenbefunde</u> (48, 52)

Die Dauer der röntgenologischen Latenz (klinisches Verdachtsstadium) der Sp.a. liegt zwischen sechs Wochen und drei Jahren. Die obligate Suchaufnahme bei Verdacht auf Sp.a. ist das Röntgenbild der Lendenwirbelsäule in zwei Ebenen, auf dem man die Iliosakralgelenke und den dorsolumbalen Übergang beurteilen kann. Hier spielen sich die Primärveränderungen der Sp.a. ab.

Erstes und diagnostisch entscheidendes Zeichen ist der Umbau der Iliosakralgelenke (Iliosakralarthritis), der einseitig beginnen kann, aber meistens symmetrisch wird. Die Umbauvorgänge zeigen sich anfangs als Konturunschärfe, subchondrale Aufhellung, Scheinverbreiterung des Gelenkspaltes und beginnende Sklerose. Im floriden Stadium findet man vielgestaltige gelenknahe Resorptionsherde (Destruktionen, Usuren) und paraartikuläre Knochenverdichtungen (Sklerose). Über das Stadium des inkompletten Durchbaus des Gelenkes wird dann das Endstadium mit totaler knöcherner Fusion und spongiösem Durchbau des iliosakralen Umbaufeldes erreicht. Die durchschnittliche Dauer bis zu dieser Vollendung der Iliosakralankylose beträgt ca. 15 bis 20 Jahre mit Extremformen von 5 Jahren (jugendlicher rapider Verlauf, bis zu 30 Jahren (torpide Verlaufsform).

Die röntgenologische Darstellung der arthritischen Veränderungen der Intervertebralgelenke ist schwierig zu beurteilen und hat eine relativ geringe Bedeutung. Wichtiger ist das Erkennen von Verknöcherungen, die Syndesmophyten genannt werden Diese sind das führende Röntgensymptom des versteifenden Stadiums. Man findet diese Verknöcherungen vom Typ der enchondralen Ossifikation nach Metaplasie vor allem in der äusseren Faserschicht (Anulus fibrosus) der Bandscheiben, seltener auch in den inneren Schichten des Längsbandes. Die ersten Syndesmophyten erscheinen meist seitlich im dorsolumbalen Übergang, meistens zwischen BWK 12 und LWK 1 oder LWK 1 und LWK 2. Die zunächst zarten Verknöcherungsgebilde entspringen an der Randleiste oder knapp neben der Wirbelkörperkante und wachsen dann in vertikaler Richtung aufeinander zu. Sie überbrücken den Zwischenwirbelraum zunächst inkomplett, später dann als schmale knöcherne Spange komplett. Durch weitere Ausdehnung des Prozesses kann dann im Spätstadium auch auf diese Weise die bambusstabähnliche Syndesmophytose entstehen,

die allerdings selten die ganze Wirbelsäule betrifft. Abgrenzen muss man diese Syndesmophyten vom spondylotischen Osteophyt: Dieses häufige Produkt einer Bandscheibendegeneration wuchert horizontal oder schräg und überbrückt nicht.

30 % aller Sp.a.-Fälle bleiben ganz frei von Syndesmophyten. Man darf die Röntgendiagnose einer Sp.a. deshalb nicht von dem Nachweis dieser Verknöcherungen abhängig machen. Vor dem 20. Lebensjahr treten sogar überhaupt keine Syndesmophyten auf und auch später bleiben sie beim juvenil begonnenen Typ spärlich. Diese Fälle mit fehlender oder spärlicher Syndesmophytenbildung, die durch eine zunächst nicht ossifizierende Intervertebralarthritis gekennzeichnet sind, bezeichnen wir als spondylarthritischen Typ der Sp.a. Diesem Typ, der vor allem bei jugendlichen Formen der Sp.a. vorkommt, stellen wir den syndesmophytären Typ mit den oben genannten Verknöcherungen gegenüber, der mit zunehmendem Alter der erkrankenden Patienten häufiger wird ("Nosomorphose", Schilling 1969).

Die meisten Fälle von Sp.a. stellen allerdings Mischformen dieser beiden Typen dar.

Zu erwähnen wäre noch die hyperostotische Altersform der Sp.a., die als Extremvariante des syndesmophytären Typs im 6. und 7. Lebensjahrzehnt vorkommt. Sie ist gekennzeichnet durch ungewöhnliche Ossifikationen, extrem verbreiterte Syndesmophyten bei einem völligen Zurücktreten der Entzündungsphase. Der Sp.a.-Umbauprozess ist hier ganz zu Gunsten der Anbauphase verschoben, meist bleibt eine Gelenksynostosierung aus.

Ein häufiges Symptom der Sp.a. ist die Osteoporose des Stammskeletts. Man unterscheidet hier eine durch Entzündung bedingte Frühporose bei noch nicht versteifter Wirbelsäule von einer Spätporose, die mit der Inaktivierung der versteiften Wirbelsäule verbunden ist. Nur bei der Spätporose kommen spontane Wirbelkörperverformungen durch porotische Einbrüche vor.

Für den Wirbelsäulenumbau bei Sp.a. ist wie erwähnt neben dem metaplastisch produktiven Anbau auch eine destruktive resorptive Komponente verantwortlich. Tritt dieser resorptive Abbau in der biphasischen Pathogenese gegenüber der osteoplastischen Abdeckung in den Vordergrund, so sprechen wir von destruktiver Spondylitis. Zu erwähnen wären hier vor allem der sog. "Kastenwirbel" mit einer Begradigung der vorderen Wirbelkörperfront (Spondylitis anterior), die Randleistendestruktion (Spondylitis marginalis und die Erniedrigung des Zwischenwirbelraumes mit Osteoporose der Wirbelkörper (Spondylodiszitis).

Von den extravertebralen Manifestationen sind die am Becken, an den Gelenken und an den Füssen am wichtigsten: In 20 % aller Fälle findet man eine Symphysitis mit anfangs destruierendem später synostosierendem Umbau. An den Sehnenansätzen des Beckens beobachtet man eine Tendoostitis. Eine Coxitis wird bei 25 bis 30 % der männlichen Sp.a.-Patienten, seltener bei Frauen gefunden und kommt in einer synostosierend versteifenden, in einer destruktierenden, oder konstruktiven Form vor.

Am Fuss fällt vor allem eine recht häufige (9 %) destruierende Arthritis der Zehengrundgelenke auf. Am Fersenbein schliesslich äussern sich entzündliche Sehnenansatzprozesse als charakteristische Ossifikationen und feine Destruktionen (entzündlicher Fersensporn, Achillessehnenbursitis und Tendoostitis achillae). Die Häufigkeit dieser Calcaneopathien liegt bei 12 %.

9. Typeneinteilung

Aus den vorangegangenen Kapiteln kann man folgende schematische Typeneinteilung der Sp.a. nach verschiedenen Gesichtspunkten vornehmen:

I. Ausbreitung (Lokalisation)	1. Beschränkung auf die Wirbelsäule ("Spinaler Erkrankungstyp" - 30 %) 2. Mit extravertebraler Gelenkbeteiligung 3. Mit viszeraler Organbeteiligung bzw. neurologischer Komplikation
II. Röntgenologisch	1. Spondylarthritischer Typ - 11 % 2. Syndesmophärer Typ - 27 % 3. Integrierte Kombination (im 3. - 5. Lebensjahrzehnt die Regel)
II. Alter	1. Juvenile Sp.a. (8.-16.Lebensjahr 7 %) und ihre Sonderformen 2. Senile Sp.a. und hyperostotische Altersform (6. und 7. Lebensjahrzehnt)
IV. Geschlecht	Weibliche Sp.a. (12 %) a) Milde spondylarthritische Verlaufsform b) Iliosakralform
V. Abortivformen	
VI. Atypische Sp.a.	1. Grenzlinienfälle zur chronischen Polyarthritis und zur Spondylosis hyperostotic 2. Bei Grundleiden: Spondylitis psoriatica Chronisches Reiter-Syndro Chronische Darmerkrankung

Tab. 2 Typeneinteilung der Spondylitis ankylopoetica nach verschiedenen Gesichtspunkten (52)

10. Diagnose

Ich will hier besonders die Früherkennung der Sp.a. ansprechen. Auf keinen Fall sollte man mit der Diagnose so lange warten, bis eine Versteifung eingetreten und z.B. die Atembreite schon wesentlich eingeschränkt ist. Klinische Frühzeichen der Sp.a. finden sich vor allem am Stammskelett und erlauben eine Verdachtsdiagnose oft schon vor dem röntgenologischen Beweis.

Tab. 3 Klinische Frühzeichen der Sp.a. (50)

1. Allgemeine Krankheitszeichen und uncharakteristische Prodromi

2. Ischialgische Beschwerden
   Nächtlicher Kreuzschmerz — Beginn an der Lendenwirbelsäule (60 - 70 %)

3. Akute, flüchtige oder rezidivierende Mono- bis Polyarthritis (peripherer Beginn um 30 %)

4. Hochnormale bis beschleunigte BSG

5. Seltenere Erstsymptome: Nackenschmerz
   Thoraxschmerz
   Fersenschmerz
   Iritis

Oft findet man z.B. fortgesetzte Ischialgien ein- oder beidseits, vom Kreuz hinten am Oberschenkel zur Kniekehle ausstrahlend ohne Zeichen einer Nervenwurzelkompression, also ohne positives Lasègue'sches Zeichen, und ohne neurologische Ausfälle. Typisch ist weiterhin ein nächtlicher, bzw. frühmorgendlicher Kreuzschmerz, der die Patienten oft zu bestimmter Stunde jede Nacht weckt und aus dem Bett treibt. Bewegung lindert diesen Schmerz vom Entzündungstyp. Klagt ein jüngerer Mann

über solche Beschwerden, ist er überdies noch von asthenischem Typus und schwitzt nachts, sollte man unbedingt an eine Sp.a. denken und eine Funktionsprüfung der Wirbelsäule, das Ansetzen einer Blutsenkung und die Röntgenuntersuchung der Iliosakralgelenke veranlassen. Auch beim Versagen dieser drei Prüfungen bleibt vor allem bei Patienten jüngeren Alters der Verdacht auf Sp.a. bestehen (sog. "klinisches Verdachtsstadium") und man sollte nach Möglichkeit nach einem halben bis einem Jahr eine Kontrolluntersuchung vornehmen.

In 25 bis 30 % der adulten Fälle beginnt das Leiden peripher als Kniegelenkssynovitis, Oligoarthritis der unteren Extremitäten, oder als akut erscheinende Polyarthritis.

Bei der Anamneseerhebung sollte man in jedem Fall nach einer familiären Belastung mit "Wirbelsäulenrheumatismus", des weiteren nach Urethritis, Iritis und Fersenschmerz fragen. Iritis und Fersenschmerz gehören allerdings seltener zu den Primärsymptomen.

Tab. 4 Diagnostische Hauptkriterien der Sp.a. (50)

1. Rückenschmerzen nach längerer Ruhelage (50 %)

   Tiefer Kreuzschmerz nach längerer Ruhelage,
   mehrfach geklagt, weckender Nachtschmerz (35 %),
   bei einem jüngeren Mann (++)

2. Behinderte Entfaltung der LWS, typische Fixierung

3. Eingeschränkte Atembreite (2,5 cm)

   Von der Atmung abhängiger Thoraxschmerz
   oberer Sternal-"Gelenk"-Schmerz (6 %) (++)

   (2. und 3. sind relative Spätsymptom

4. Extremitätenarthritis — stammnah (30 %)
   untere Extremitäten (45 %)
   rezidivierender Kniegelenkerguss (16

5. Humorale Entzündungszeichen, BSG-Beschleunigung (60 %)

6. Iritis (Iridozyclitis (20 %)

   anamnestisch oder aktuell gesichert bei einem Mann (++)

7. Fersenschmerz (22 %)

   Spontanschmerz
   Achillodynie (12 %)

8. Röntgen: Iliosakralarthritis (++)
   (röntgenologisch entscheidendes Symptom)

(++) = sehr typisch für eine Sp.a.

Die hier katalogisierten Kriterien sind von verschiedener Wertigkeit, sie zur Diagnose zu formen ist eine Sache der Erfahrung. Der klinische Verdacht auf Sp.a. ist weitgehend begründet, wenn z.B. Nachtschmerz und Iritis, typische Versteifung der Lendenwirbelsäule und Senkungsbeschleunigung, oder Kniearthritis, Fersenschmerz und Ruhekreuzschmerz zusammenkommen. Die endgültige Sicherung der Diagnose kann jedoch nur durch den röntgenologischen Nachweis einer Iliosakralarthritis erfolgen, ohne diesen Nachweis bleibt es beim klinischen Verdachtsstadium.

11. Differentialdiagnose

Eine Abgrenzung der Spondylitis ankylopoetica ist nötig gegen:

1. Juvenile rheumatoide Polyarthritis

2. Spondylosis hyperostotica (nach dem 40. Lebensjahr)

3. Spondylopathie bei psoriatischer Polyarthritis und chronischem Reiter-Syndrom

4. Tuberkulose (Spondylitis, Iliosakralarthritis, Coxitis)

5. Andere Wirbelsäulen-Syndrome (chronisches Lumbago, Osteoporose des Stammskeletts, Osteomalazie)

6. Osteosis condensans ilii

7. Umbau der Iliosakralgelenke bei Endokrinopathien

12. Therapie (48)

Eine kausale Therapie der Sp.a. gibt es nicht.

Im Vordergrund der Behandlung steht die physikalische Therapie. Wichtig ist hier vor allem eine spezielle Gymnastik, die der Patient unter krankengymnastischer Anleitung lernen und jeden Tag ausführen muss. Vor allem Atemgymnastik, Schwimmen, Hockergymnastik und Kriechen sind geeignet, der drohenden Versteifung und Muskelatrophie entgegenzuwirken und die kyphotische Deformierung zu mildern oder gar zu verhindern. Der Patient führt diese therapeutischen Pflichtübungen im allgemeinen zuverlässig und beharrlich aus.

Eine chirurgische Rehabilitation kommt besonders für die Hüftgelenke infrage. Eine schmerzhafte Teilversteifung in Fehlstellung kann man hier durch eine totale Endoprothese erfolgreich beseitigen. Seltener vorgenommen wird die Aufrichtungsosteotomie einer schwer kyphotisch deformierten Wirbelsäule.

Die medikamentöse Therapie sollte sich auf die Dosen antirheumatischer Substanzen beschränken, die nötig sind, den Patienten nachts schmerzfrei und entspannt zu halten. Infrage kommen vor allem Antiphlogistica wie Phenylbutazon (Butazolidin) oder Indomethazin (Amuno). In vielen Fällen genügt ein abendliches Zäpfchen mit 100 mg Indomethazin um den quälenden Nachtschmerz zu nehmen und den morgendlichen Anlauf zu erleichtern. Cortison-Präparate sollte man meiden. Eine Ausnahme bildet hier nur die wohltuende lokale Applikation einer Cortisonoid-Kristallsuspension in ein Gelenk. Besonders bei voluminösen rezidivierenden Kniegelenksergüssen lässt sich bei vorherigem Abpunktieren auf diese Weise häufig für längere Zeit eine Besserung erzielen.

Eine Therapie mit ionisierenden Strahlen kommt nur in wenigen sehr hartnäckigen und schmerzhaften Fällen infrage. Es stehen eine Röntgentiefenbestrahlung oder eine intravenöse Behandlung mit Thorium X zur Auswahl. In vielen Fällen lässt sich nach einer solchen Behandlung eine eindrucksvolle Besserung für ein bis drei Jahre beobachten. Stark umstritten ist allerdings nach die Frage, in welchem Mass als Folge der Behandlung chronische Strahlenschäden am Knochenmark (Leukämie) und kanzerogene Effekte im bestrahlten Organbereich auftreten.

13. Zusammenfassung und Folgerungen (48

Die Spondylitis ankylopoetica (Sp.a.) ist ein nicht seltenes chronisches Systemleiden des Bewegungs- und Stützgewebes, vorwiegend des Achsenskeletts, rheumatisch-entzündlicher Natur, das besonders bei jüngeren Männern vorkommt. Die Frühdiagnose ist anzustreben, damit rechtzeitig die Belehrung über Verhalten, psychische Einstellung und einzuschlagende Bewegungstherapie einsetzen kann. Diagnostische Hinweise sind ausser Alter und Geschlecht eine Regenbogenhautentzündung, Gelenkentzündungen der unteren Extremitäten und Fersenschmerzen. Nahezu pathognomonisch sind der Ruhekreuzschmerz in der zweiten Nachthälfte und das Röntgenbild: Doppelseitige [illegible] und Syndesmophytenbildung (Ossifikation des Bandscheibenanulus). Das Fehlen von Veränderungen darf aber ebenso wenig wie eine normale [illegible] gegen die Diagnose verwendet werden. Der spondylarthritische Typ, bevorzugt bei früh begonnenen Fällen, entwickelt keine oder wenig Syndesmophyten. Periphere Arthritiden sind ein häufiger Bestandteil des Leidens (besonders in jüngeren Jahren), nicht eine Komplikation oder eine andere Krankheit.

Die medikamentöse Therapie bevorzugt antiphlogistische Antirheumatica und vermeidet Cortisonoide. Die krankengymnastische Übungsbehandlung (Bewegungstherapie) steht im Mittelpunkt der Prävention und der Rehabilitation von Funktionsverlusten. Die Planung und Koordinierung der Langzeittherapie sollte für jeden Fall in den Händen eines bestimmten Rheuma-Zentrums liegen und verbleiben.

III. Das HLA-System

1. Übersicht

Das HLA-System ist ein Teil des Histokompatibilitätskomplexes des Menschen, der auf dem Chromosom A 6 lokalisiert ist. Die klinische Bedeutung dieses Antigensystems liegt in seiner Anwendung bei der immunologischen Spenderauswahl für Transplantationen. Es steht inzwischen fest, dass auch noch andere Transplantationssysteme auf dem Autosom Nr. 6 lokalisiert sein müssen.

Die Tatsache, dass bei manchen Krankheiten bestimmte HLA-Antigene gehäuft gefunden werden, hat bei ankylosierender Spondylitis, Iritis und juveniler rheumatoider Arthritis eine gewisse diagnostische Bedeutung erlangt. Die beobachteten HLA-Assoziationen können am besten erklärt werden durch die Annahme von HLA-gekoppelten, defekten Immunantwortgenen, die für die Krankheitsempfänglichkeit mit verantwortlich sind.

2. Einleitung und geschichtlicher Überblick

Schon 1946 hatte Medawar (35) nachgewiesen, dass die Abstossung von Hauttransplantaten beim Kaninchen Folge eines immunologischen Geschehens ist. Er schloss daraus, dass das Gewebe, bzw. die Zellen des Organspenders Substanzen besitzen müssen, die beim Empfang als Antigen wirken und so die Bildung

von Antikörpern hervorrufen. Im Rahmen einer nachfolgenden Antigen-Antikörperreaktion kommt es dann zu Unverträglichkeitserscheinungen am übertragenen Gewebe. Die betreffenden Antigene wurden als Gewebs- oder Histokompatibilitäts- bzw. Transplantationsantigene bezeichnet.

1958 gelang es dann Dausset mit der Entdeckung des Antigens Mac (HLA A 2) zum ersten Mal, ein solches Antigen auf der Oberfläche von Leukozyten zu definieren. Van Rood konnte 1963 weitere leukozytäre Merkmale mit Antigencharakter bestimmen und Payne entdeckte 1964 das erste multiallelische System, den heutigen ersten Lokus des HLA-Systems. Im Rahmen des 3. Internationalen Histokompatibilitäts-Workshops in Turin 1967 konnte anhand von Familienuntersuchungen nachgewiesen werden, dass die meisten Leukozytenantigene einem komplexen, immunogenetischen System angehören, das genetisch von einer Region eines einzigen Autosomenpaares gesteuert wird. Dieses System erhielt vom Nomenklaturkomitee der Weltgesundheitsorganisation die offizielle Bezeichnung "HLA". Der 4. Histokompatibilitäts-Workshop 1970 in Los Angeles brachte schliesslich den Beweis für die Unterteilung des HLA-Systems in zwei Loci mit jeweils multiplen Allelen.

Inzwischen kennen wir mehr als dreissig verschiedene HLA-Systeme. Man findet sie als Strukturmerkmal an der Zelloberfläche bei allen bisher untersuchten kernhaltigen Zellen. Vermutlich handelt es sich bei diesen in einem anderen Organismus als Antigen wirksamen Strukturen der Zellmembran um Glykoproteide, deren Ausprägung von einer Region des Chromosoms 6 gesteuert wird.

3. Genetik (2, 44)

Die genetische Information für die Ausprägung der HLA-Antigene ist, wie schon beschrieben, auf dem autosomalen Chromosomenpaar Nr. 6 lokalisiert.

Jedes dieser beiden Chromosomen enthält zwei eng benachbarte Genorte für HLA (Loci oder Subloci). In jedem (diploiden) Individuum liegen also 2 x 2 = 4 der 30 möglichen Informationen für HLA-Antigene vor. Bei manchen Menschen lassen sich allerdings nur zwei oder drei serologisch erkennbare Antigene finden. Hier muss es sich entweder um Homozygotie für ein HLA-Merkmal, oder um bisher unbekannte Antigene handeln. Sind alle 4 Antigene nachweisbar, spricht man von einer "Full-House-Situation".

Die beiden Genorte des Chromosoms Nr. 6 werden als LA- oder A-Lokus und als Four- oder B-Lokus bezeichnet. Jedem der beiden Loci kann eine Serie von Genen zugeordnet werden, die sich untereinander ausschliessen, sich also wie Allele verhalten. Der LA-Lokus besitzt mindestens 11, der Four-Lokus mindestens 16 solcher Allele (2).

Die Vererbung erfolgt kodominant. Infolge der eng benachbarten Lage der zwei Loci auf einem Chromosom werden diese meistens gemeinsam als sog. "Haplo-Typ" vererbt. Ein Crossingover zwischen den zwei Chromosomen wird hin und wieder beobachtet. Im Normalfall jedoch stammen die auf einem Chromosom verankerten Informationen (Haplo-Typ) vom Vater und die auf dem anderen homologen Chromosom von der Mutter. Bei Kindern sind deshalb nur vier Gen-Kombinationen möglich.

	Mutter		Vater	
Eltern	ab		cd	
Kinder	ac	ad	bc	bd

In letzter Zeit wurde noch ein dritter Genort (AJ) mit einer Reihe von Allelen entdeckt, der in unmittelbarer Nähe des zweiten Lokus liegen soll.

4. Methodik der HLA-Testung

Obwohl die ersten Leukozytenantigene mit Agglutinations-Tests entdeckt wurden, hat sich der Lymphozytotoxizitäts-Test seit seiner Einführung als Mikromethode im Jahre 1964 durch Terasaki und McClelland in allen Labors durchgesetzt: In einer Mikrotestplatte werden unter Luftabschluss durch Mineralöl jeweils 1 µg eines Antiserums mit 1 µg einer Lymphozytensuspension (10^6 Zellen/ml) für 30 Minuten bei Zimmertemperatur inkubiert. Danach werden allen Testmischungen als Komplement 5 ml frisches Kaninchenserum zugegeben und die Inkubation für weitere 60 Minuten fortgesetzt. Während dieser Zeit kann nun der im Antiserum enthaltene spezifisch bekannte Antikörper sich mit einem entsprechenden Antigen auf der Lymphozytenmembran verbinden. Tritt eine solche Verbindung ein, wird die Lymphozytenmembran zerstört und der zum Schluss zugegebene Farbstoff (5 µg/l) Eosin kann in die lysierten Zellen eindringen. Abschliessend wird das Präparat mit 5 µg/l Formalin fixiert und der Prozentsatz der lysierten (= gefärbten) Zellen unter dem umgekehrten Phasenkontrastmikroskop beurteilt. Eine Zytolyse bedeutet, dass eine Antigen-Antikörperreaktion stattgefunden hat.

Die zu diesem Test nötigen Antiseren werden durch gross angelegte Screeningprogramme aus dem Serum von Frauen gewonnen, die mindestens einmal geboren haben. Im Verlauf einer Schwangerschaft werden nämlich kindliche Leukozyten in den mütterlichen Kreislauf eingeschwemmt, gegen die die Schwangere dann Antikörper bildet. Leider sind die meisten Antikörper multispezifisch, so dass eine strenge Auswahl der Antiseren nötig ist. Zur Typisierung eines einzelnen HLA-Antigens werden im allgemeinen mindestens drei verschiedene Antiseren parallel verwendet, um die serologische Bestimmung möglichst sicher zu gestalten.

5. Klinische Bedeutung der HLA-Antigene (66)

Die Bedeutung des HLA-Systems hat in den letzten Jahren stark zugenommen. Vor allem auf den folgenden Gebieten hat sich eine Bestimmung der HLA-Antigene als wichtig erwiesen:

1. Organtransplantation

2. Transfusion

3. Paternitätsserologie

4. Zusammenhang HLA-Antigene-Krankheiten

Die eindeutig grösste Bedeutung besitzt das HLA-System zur Zeit für die Organtransplantation. Bei Nierentransplantationen z.B. ist die Untersuchung der Gewebsantigene und eine entsprechende Spenderauswahl schon zur Routine geworden.

In der Transfusionsmedizin lassen sich nicht hämolytische, fieberhafte Transfusionszwischenfälle weitgehend vermeiden, wenn man, zumindest bei Patienten, die häufiger transfundiert werden, Blut eines HLA identischen Spenders verwendet. Besonders wichtig ist die Verwendung von HLA-kompatiblem Blut für Dialysepatienten, bei denen eine Nierentransplantation geplant ist. Eine Sensibilisierung gegen Leukozytenantigene würde einen Transplantationserfolg erheblich gefährden. (25)

Der grosse Polymorphismus und die Gültigkeit der Mendelschen Gesetze machen das HLA-System hervorragend geeignet für die Paternitätsserologie. Bei Vaterschaftsgutachten wird die Berücksichtigung der HLA-Erbeigenschaften zu einer Anhebung der Ausschlusswahrscheinlichkeit für Nichtväter von 94 % auf 98,5 % führen (59). Mit einer Einzelausschlusswahrscheinlichkeit von 76 % übertrifft das HLA-System hier alle bisher herangezogenen Systeme (59).

Eine weitere Anwendungsmöglichkeit des HLA-Systems zeichnet sich ab, seit es Anhaltspunkte dafür gibt, dass gekoppelt mit den HLA-Antigenen wahrscheinlich auch solche Eigenschaften vererbt werden, die die Empfänglichkeit für bestimmte Erkrankungen regeln.

In Tierversuchen hatte man festgestellt, dass bei Mäusen die Empfänglichkeit für Leukämieviren mit einigen Allelen des Histokompatibilitäts-Systems zusammenhängt. Als man dann auch noch herausfand, dass beim Menschen einige Gene, die für immunologische Funktionen verantwortlich sind, in der unmittelbaren Nähe des HLA-Systems liegen, begann man zu untersuchen, ob bestimmte leukozytäre Antigene bei manchen Krankheiten gehäuft vorkommen.

Nachdem Amiel im Jahre 1967 dann tatsächlich eine Häufung des Antigens W 5 (heute Bw 35) beim Morbus Hodgkin fand, wurden die Forschungen in dieser Richtung intensiviert. Inzwischen hat man zahlreiche Erkrankungen auf einen möglichen Zusammenhang mit dem HLA-System überprüft. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Ergebnisse:

Tab. 5 Assoziation zwischen Krankheiten und HLA-Antigenen (4)

Krankheiten	Antigen	Häufigkeit bei Pat. (%)	Häufigkeit bei Kontr. (%
Spondylitis ankylosans	HLA B27	95	7
M. Reiter	HLA B27	80	7
Akute Iridozyclitis	HLA B27	55	8
Psoriasis vulgaris	HLA B13	18	4
	HLA Bw17	29	8
	HLA Bw16	15	5
Arthritis psoriatica	HLA B13	20	6,8
	HLA Bw17	34	7,5
	HLA Bw38	30	4,2
	HLA B27	26	6,9
Autoimmunthyreoditis	HLA B8	47	21
Zöliakie	HLA B8	78	24
Dermatitis herpetiformis	HLA B8	62	27
Myasthenia gravis	HLA B8	52	24
Lupus erythem.system.	HLA Bw15	33	8
Multiple Sklerose	HLA A3	36	25
	HLA B7	36	25
Akute lymphat.Leukämie	HLA A2	63	37
M. Hodgkin	HLA Bw35	25	16
	HLA A1	39	32
	HLA B8	26	22
Chronische aggr.Hepatitis	HLA B8	68	18

Aus der Tabelle lässt sich ersehen, dass für einige Erkrankungen eine signifikante Häufung eines HLA-Antigens besteht. Bei Betrachten der Tabelle fallen folgende Gemeinsamkeiten der aufgeführten Krankheiten auf:

1. Es besteht bei allen Erkrankungen der Hinweis auf eine familiäre Häufung.

2. Es finden sich mehr oder weniger deutliche Beweise für die Beteiligung immunologischer Faktoren an der Pathegenese.

3. Die Assoziationen betreffen fast ausschliesslich Antigene des zweiten = B-Lokus des HLA-Systems.

Darüber hinaus kann man sehen, dass bekannt gruppenverwandte Erkrankungen wie z.B. die Sp.a., die Iridozyclitis und das Reiter-Syndrom, oder Zöliakie und Dermatitis herpetiformes jeweils auch mit dem gleichen HLA-Antigen assoziiert sind.

Drei mögliche Ursachen für derartige Assoziationen sind im Moment im Gespräch:

1. HLA-Antigene könnten direkt als Rezeptoren für bestimmte Krankheitserreger (z.B. Viren) wirken.

2. HLA-Antigene könnten chemisch identisch sein mit einem noch näher zu bestimmenden krankheitsauslösenden Agens. Aufgrund einer immunologischen Kreuzreaktion kann der Körper dann das Agens nicht als fremd erkennen und eine Antikörperbildung bleibt aus.

Vor allem mit der ersten Theorie fällt es jedoch schwer, die Krankheitsfälle zu erklären, bei denen das normalerweise assoziierte HLA-Antigen nicht nachzuweisen ist.

3. In der letzten Zeit sind deshalb immer mehr Fachleute der Ansicht, dass die jeweiligen Antigene gar keinen direkten Einfluss auf die Krankheitsentstehung haben, sondern lediglich eine Art "Marker" oder "Kennzeichen" darstellen. Diese "Markereigenschaft" könnte z.B. durch eine enge Kopplung des HLA-Antigens an ein Empfänglichkeitsgen für bestimmte Krankheiten erklärt werden. Seit man weiss, dass in unmittelbarer Nähe der HLA-Region auf dem Chromosom Nr. 6 Gene liegen, die die Immunantwort regeln, kann man diese Theorie noch etwas mehr präzisieren: Aller Wahrscheinlichkeit nach handelt es sich bei den postulierten Empfänglichkeitsgenen um defekte Immunantwortgene, die durch ein Kopplungsungleichgewicht (Linquage dis equilibrium) eng an bestimmte HLA-Antigene gekoppelt sind.

Aufgrund dieser Hypothese von HLA-gekoppelten defekten Immunantwortgenen, die für die Empfänglichkeit für bestimmte Krankheiten verantwortlich sind, haben die Studien von HLA-Krankheitsassoziationen erhebliche theoretische Bedeutung gewonnen. In einigen Fällen, wie z.B. bei HLA B27 und Sp.a., sind die beobachteten Assoziationen sogar so stark, dass ihnen in Zukunft eine gewisse diagnostische Bedeutung zukommen könnte.

IV. HLA bei Sp.a.

Im Jahre 1973 beschrieben unabhängig voneinander Brewerton, Schloßstein und Schattenkirchner's Doktorand Schürer als erste das gehäufte Auftreten des Antigens HLA B27 bei Patienten mit Spondylitis ankylopoetica. Brewerton fand das Antigen bei 96 %, Schloßstein bei 88 % und Schattenkirchner bei 91,5 % der untersuchten Sp.a.-Patienten. In den Kontrollgruppen lag die Häufigkeit des Antigens dagegen nur bei 5 bis 8 %. Fasst man die

Ergebnisse der drei Erstbeschreiber zusammen, so fanden sie im Durchschnitt bei 90,5 % der Fälle mit gesicherter Sp.a. das Antigen HLA B27. Bei keiner anderen Erkrankung ist die Assoziation zu einem HLA-Antigen so deutlich. Die ersten Ergebnisse des Jahres 1973 wurden in den folgenden Jahren wiederholt durch weitere Arbeiten bestätigt.

Die folgende Tabelle fasst die uns bekannten, bis 1975 veröffentlichten Zahlen zusammen:

Autor	Jahr	Pat.mit Sp.a.	davon B27+	B27+ in %	B27+ in Kontroll
Brewerton, D.A. (8)	1973	75	72	96	5
Schloßstein, L. (55)	1973	40	35	88	8
Schürer, W., Doktor. (57) bei Schattenkirchner,M.	1973	200	182	91,5	6,9
Lockshin, M.D. (32)	1974	18	17	95	---
Amor, B. (4)	1974	53	43	81	4
Espinoza, L. (21)	1974	19	19	100	---
Intorp, H.W. (27)	1975	17	14	82	7,5
Dick, H.M. (19)	1975	50	42	84	---
Schattenkirchner,M. (45)	1975	?(>200)	?	94,6	---
Rood, J. van (42)	1975	80	68	85	---
James, D.C.O. (28)	1975	75	72	96	7
Schilling, F. (53)	1975	150	133	88,7	7

Die von den Autoren beschriebenen Prozentzahlen schwanken zwar, eine eindeutige Assoziation HLA B27 - Sp.a. ist jedoch in allen Fällen vorhanden. Wichtig ist noch zu erwähnen, dass sich der geringe Prozentsatz von Sp.a.-Patienten ohne HLA B27 nach übereinstimmender Aussage aller Untersucher in keinem Punkt von den übrigen Sp.a.-Patienten unterscheidet.

Eine naheliegende Frage nach allen diesen Beobachtungen war natürlich die nach dem Grund für die hohe Assoziation von B27 zur Sp.a.. Wie im vorigen Kapitel beschrieben, spricht inzwischen viel dafür, dass HLA B27 durch ein Kopplungsungleichgewicht eng an ein defektes Immunantwortgen gekoppelt ist, das die Empfänglichkeit für Sp.a. erheblich steigert. Zur Realisation der Krankheit wären dann noch exogene Faktoren nötig (Infektionen oder Ähnliches).

Es ist natürlich wichtig, den Hintergrund der hohen Assoziation von B27 zur Sp.a. weiter zu erforschen und den Zusammenhang letztendlich zu klären. Man sollte dabei aber nicht vergessen, dass man auch aus den jetzt schon vorliegenden Ergebnissen Schlüsse für die Praxis ziehen kann. Sollte sich die hohe Assoziation von B27 zur Sp.a. auch in weiteren Untersuchungen bestätigen, könnte sich die Bestimmung des Antigens in folgenden Fällen für die klinische Praxis als hilfreich erweisen:

1. Früherkennung einer Sp.a. bei klinischem Verdacht ohne röntgenologisch erkennbare Iliosakralarthritis. Wie erwähnt, treten röntgenologische Veränderungen oft erst mehrere Monate bis über ein Jahr nach den ersten Beschwerden auf.

2. Diagnose einer kindlichen Sp.a.
Bei Kindern oder Jugendlichen ist die Beurteilung der Iliosakralgelenke oft sehr schwierig. Ausserdem sind häufige Röntgenkontrollen nicht erwünscht (vgl. Schreiber, M.).

3. Diagnose abortiver oder atypischer Fälle

Insbesondere bei Kreuzschmerzen junger Frauen kann ein Nachweis des Antigens HLA B27 dazu motivieren, eine Röntgenaufnahme der Iliosakralgelenke durchzuführen und so eventuell eine abortive Sp.a. zu entdecken. Auch Fälle von seronegativer Polyarthritis mit Beteiligung des Achsenskeletts könnten durch eine Bestimmung von HLA B27 eventuell klarer definiert werden.

4. Prognostische Hilfe

Bei Morbus Reiter steht die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs, bzw. der Übergang in ein chronisches Stadium (chronisches Reiter-Syndrom, Schilling et al., 1966) in engem Zusammenhang mit dem Nachweis des Antigens HLA B27 (51). Ein M. Reiter ohne HLA B27 wird mit geringerer Wahrscheinlichkeit in eine Sp.a. übergehen (44).

Auch bei anderen Erkrankungen, die mit einer Wirbelsäulenbeteiligung in Form einer ankylosierenden Spondylitis einhergehen können (Colitis arthritis, Arthritis psoriatica) könnte HLA B27 eine prognostische Bedeutung erhalten.

5. Familienscreening

In Familien, in denen ein Sp.a.-Fall bekannt ist, könnte man die Familienmitglieder auf das Vorkommen von HLA B27 untersuchen und besonders gefährdete B27 positive Personen so einer frühen Diagnose zuführen (vgl. Schattenkirchner).

Bei allen diesen Möglichkeiten darf man freilich nicht vergessen, dass das Antigen HLA B27 in ca. 10 % aller Fälle von Sp.a. nicht vorhanden ist. Eine Bestimmung des Antigens allein wird deshalb nie eine hundertprozentige Diagnose erlauben. Trotz dieser Einschränkung könnte die Bestimmung von HLA B27 eine grosse Diagnosehilfe werden.

V. Rheumamorbilität bei HLA B27 positiven Menschen

Die Untersuchungen der letzten Jahre über den Zusammenhang verschiedener HLA-Antigene mit bestimmten Krankheiten haben ergeben, dass das Antigen HLA B27 vor allem bei folgenden rheumatischen Erkrankungen vermehrt gefunden wird: Die eindeutig höchste Assoziation zu dem Antigen hat die Spondylitis ankylopoetica, dicht gefolgt vom Morbus Reiter. Aber auch bei der Arthritis psoriatica (vor allem in Verbindung mit Sakroiliitis), bei der Spondylitis chronisch entzündlicher Darmerkrankungen und der juvenilen chronischen Polyarthritis ist das gehäufte Auftreten des Antigens offensichtlich. Früher fasste man diese eben genannten Erkrankungen oft unter der Bezeichnung "rheumatoide Varianten" zusammen (36). Alle Erkrankungen dieser Gruppe waren gekennzeichnet durch einen seronegativen Rheumafaktor, Beteiligung des Achsenskeletts, asymmetrische periphere Arthritiden und eine Neigung zu Augenentzündungen. In einigen Fällen fand man eine eindeutige, wenn auch unvollständige Erblichkeit. Mit der Assoziation dieser Krankheiten zu dem Antigen HLA B27 hat man jetzt u.U. eine Möglichkeit gefunden, sie einem für alle gültigen "Marker" oder "Kennzeichen" zuzuordnen und so bestimmte Risikogruppen zu definieren. A. Metzger schlägt sogar vor, die Gruppe der "rheumatoiden Varianten" umzubenennen in "B27 positive rheumatische Erkrankungen" (36), und Wright und Moll sprechen von "Seronegativer Spondarthritis" (65).

Tab. 7 Häufigkeiten von HLA B27 bei verschiedenen Krankheiten (44)

	in %
Spondylitis ankylosans	94,5
M. Reiter	80
Arthritis psoriatica (gesamt)	26
Arthritis psoriatica mit Sakroiliitis	67
Arthritis psoriatica ohne Sakroiliitis	15
Juvenile chronische Polyarthritis	25
Spondylitis bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen	67
Periphere Arthritiden bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen	nicht vermehrt
Akute Uveitis anterior (gesamt)	55
Akute Uveitis anterior mit assoz. Krankheiten	88
Akute Uveitis anterior ohne rheumatische Symptome	43
Chronische Polyarthritis (gesamt)	9
Rheumafaktor positiv	10
Rheumafaktor negativ	7
Degenerativer Rheumatismus	5
Spondylosis hyperostotica	5,5
Gesunde Bevölkerung	6,9

Am eindrucksvollsten lässt sich das erhöhte Krankheitsrisiko von HLA B27 positiven Menschen für die oben genannten rheumatischen Erkrankungen am Beispiel der Sp.a. zeigen. Die Krankheitswahrscheinlichkeit für Sp.a. beträgt für die Durchschnittsbevölkerung ungefähr 0,5 % (54). Wie zahlreiche Studien bewiesen haben, besitzen ca. 90 % dieser Sp.a.-Patienten das Antigen HLA B27. Berücksichtigt man dann noch, dass dieses Antigen bei ungefähr 7 % der Durchschnittsbevölkerung gefunden wird, kommt man auf eine erwartete Krankheitshäufigkeit von 6,5 % für Sp.a. bei HLA B27 positiven Menschen. (90 % von 0,5 % = 0,45 % haben Sp.a. und das Antigen, von insgesamt 7 % Antigenträgern sind das 6,[illegible] %.

Mit anderen Worten heisst das, dass Menschen mit dem Antigen HLA B27 ein dreizehnmal höheres Risiko besitzen an Sp.a. zu erkranken als die Durchschnittsbevölkerung (6,6 % zu 0,5 %). Auch Schattenkirchner (44) und Schloßstein (55) kommen in ihren Berechnungen auf den Faktor 10 bis 14. Das vierzigmal höhere Risiko, das J. Welfling (62) in seiner Arbeit angibt ist darauf zurückzuführen, dass er die Morbiditätsrate für Sp.a. in der Durchschnittsbevölkerung mit 0,1 % sehr wahrscheinlich zu niedrig ansetzt.

Noch deutlicher wird das erhöhte Sp.a.-Risiko bei B27 positiven Menschen, wenn man ihnen nicht die Durchschnittsbevölkerung, sondern B27 negative Menschen gegenüberstellt. B27 positive Menschen erkranken danach ca. 130mal häufiger an Sp.a., als Menschen, die dieses Antigen nicht besitzen (10 % von 0,5 % = 0,05 % haben Sp.a. ohne B27; bezogen auf die 93 %, die insgesamt das Antigen nicht besitzen, sind das ungefähr 0,05 %; verglichen mit den oben angeführten 6,5 % Wahrscheinlichkeit für B27 positive ist das 130mal weniger).

Ich habe bei diesen Berechnungen den Prozentsatz von B27 positiven Sp.a.-Patienten mit 90 % noch recht vorsichtig angesetzt. Es ist dies ein Mittelwert aus den bisher durchgeführten Studien. M. Schattenkirchner kommt in seinem recht umfangreichen Patientenkollektiv nach neuesten Berechnungen auf fast 95 % (94,6 %) (45). Nimmt man diesen Prozentsatz als Grundlage für die Berechnungen, differiert das Risiko an Sp.a. zu erkranken, je nach Vorhandensein von HLA B27 sogar um den Faktor 300. Eine ähnliche Verteilung des Erkrankungsrisikos gibt auch Lockshin an (32). Er trennt das Sp.a.-Risiko noch für Männer und Frauen und gibt folgende Zahlen an:

Nach seinen Berechnungen bekommen von 100.000 B27 positiven Männern durchschnittlich 4.025 eine Sp.a., von 100.000 B27 positiven Frauen nur 575. Bei den B27 negativen finden sich unter 100.000 Männern nur 14,6, unter 100.000 Frauen sogar nur 2,1 die eine Sp.a. entwickeln. Recht eindrucksvoll ist auch die Relativskala, die er aus diesen Zahlen zusammengestellt hat:

Tab. 8 Risiko für Sp.a. (Relativzahlen) (32)

B27⁻ ♀	B27⁻ ♂	B27⁺ ♀	B27⁺ ♂
1	7	276	1935

Ein Mann mit dem Antigen B27 hat demnach eine fast 2.000mal grössere Chance an Sp.a. zu erkranken als eine Frau ohne dieses Antigen!

Wenn man alle diese Berechnungen liest, muss man sich wundern, dass nur wenige Untersuchungen vorliegen, die versuchen, diese Zahlen durch praktische Untersuchungen zu belegen. Fast alle Arbeiten, die zum Thema Assoziation HLA B27 zu Sp.a. bestehen, gehen von einem Krankengut von Sp.a.-Patienten aus, das auf den Faktor HLA B27 untersucht wird. Mir ist lediglich eine Untersuchung bekannt, die den umgekehrten Weg nimmt und bei Menschen mit dem HLA B27, ohne bekannte Erkrankungen einmal gezielt nach einer Sp.a. sucht. Diese Arbeit stammt von Andrei Calin (13), der 78 B27 positive gesunde Blutspender untersuchte und bei 14 von ihnen eine Sp.a. fand. Sein Ergebnis liegt mit 21 % Sp.a. Risiko für B27 positive Menschen erheblich über den oben genannten theoretischen Berechnungen (6,5 %). Ich werde versuchen, in dem Kapitel "Diskussion" diese Abweichungen zu erklären.

VI. Methodik und Material

Wie ich im vorigen Kapitel erwähnt habe, gibt es zahlreiche theoretische Berechnungen über die Häufigkeit des Auftretens der Krankheit Sp.a. bei Menschen mit dem Antigen HLA B27. Zweck dieser Arbeit war es nun, bei einem Kollektiv "gesunder" HLA B27 positiver Menschen gezielt nach einer Sp.a. oder Rudimenten des Leidens zu forschen und so festzustellen, ob sich diese Erwartungszahlen in der Praxis bestätigen.

Untersucht wurden als "gesund" zur Blutspende zugelassene Männer und Frauen der Transfusions-Zentrale der Universitäts-Kliniken Mainz, bei denen die HLA Antigene schon routinemässig bestimmt worden waren. Die Methode zur Bestimmung der HLA-Antigene war der Lymphozytotoxizitäts-Test nach Terasaki und McClelland, den ich im Kapitel über das HLA-System schon ausführlich beschrieben habe (Kap. III, 4, Seite 29). Es wurden nur solche Blutspender zu unserer Untersuchung zugelassen, bei denen nach Testung mit mindestens drei verschiedenen Antiseren ein eindeutiges Ergebnis für das Antigen HLA B27 vorlag.

Alle Blutspender der Transfusions-Zentrale Mainz werden vor dem ersten Spendetermin routinemässig auf ihren Gesundheitszustand überprüft; rheumatische Erkrankungen werden hierbei allerdings nicht gesondert erfasst. Bei keiner der von uns untersuchten Personen war eine Erkrankung bekannt.

Alle so ermittelten gesunden B27 positiven Blutspender wurden bei einem ihrer routinemässigen Spendetermine aufgefordert, sich einer "rheumatologischen Vorsorge-Untersuchung" zu unterziehen. Als Kontrollgruppe dienten B27 negative Blutspender, die bei den täglichen Spendenterminen zur gleichen Vorsorge-Untersuchung aufgefordert wurden. Auch hier wurden nur solche Blutspender zugelassen, bei denen das Ergebnis der HLA/Typisierung für das Antigen B27 eindeutig war.

Allen untersuchten Personen wurden die gleichen auf einem Testbogen zusammengefassten Fragen gestellt, die von Prof. Schilling und mir hinsichtlich ihrer besonderen Aussagekraft für die Krankheit Sp.a. ausgewählt worden waren. Die Frage nach einer Psoriasis wurde zum Ausschluss einer Arthritis psoriatica mit in den Bogen aufgenommen. Auch das Ergebnis einer kurzen gezielten körperlichen Untersuchung wurde mit auf diesen Testbogen festgehalten.

Fragebogen für HLA-B27-Blutspender

Namen:
Geburtsdatum:
Wohnort:
Beruf:

I. Familie: Rheuma in der Familie!
insbesondere Wirbelsäulenversteifung des Vaters:

II. Er (Sie) selbst:

1. Hatten oder haben Sie Kreuzschmerzen?
Art der Kreuzschmerzen:
Zeitpunkt der Kreuzschmerzen (nachts)?

2. Hatten Sie einmal Gelenkrheuma oder eine Gelenkschwellung, insbesondere Kniegelenk?

3. Hatten oder haben Sie Fersenbeinschmerzen?

4. Hatten Sie einmal eine Augenentzündung (insbesondere Regenbogenhautentzündung)?

5. Hatten oder haben Sie Brustkorbschmerzen?

6. Haben Sie rheumatische Beschwerden irgendwelcher anderer Art?

7. Hatten Sie einmal eine Harnröhrenentzündung? Wann und welcher Art?

8. Haben Sie eine Schuppenflechte?

.Objektive Befunde

1. Zustand der LWS beim Bücken:
   Schobersches Mass:

2. Atembreite:

3. Kniegelenkerguss:

4. Druckempfindlichkeit des Fersenbeins:

5. Druckempfindlichkeit der oberen Brustbeinfuge:

.Abschliessendes Urteil

Ergab sich nach Ausfüllen dieses Testbogens durch den Untersucher der begründete Verdacht auf das Vorliegen einer Sp.a., wurden eine Röntgenübersichtsaufnahme der Iliosakralgelenke und das Ansetzen einer Blutsenkung veranlasst. Für Versuchs- und Kontrollgruppe galten hierbei gleiche Bedingungen. Geröntgt wurden alle Personen mit nächtlich weckenden Kreuzschmerzen, sowie alle weiteren Personen, die drei oder mehr der für die Sp.a. typischen Fragen oder Untersuchungen positiv auf sich vereinigten. Um die Röntgenbelastung für die untersuchten

Probanden möglichst klein zu halten, habe ich einige Fälle, bei denen ich nicht sicher war, ob eine Röntgenuntersuchung angezeigt wäre, zunächst Prof. Schilling vorgestellt und ihn um eine diesbezügliche Entscheidung gebeten. Alle Röntgenbilder wurden von Prof. Schilling ausgewertet.
Die diagnostischen Kriterien der Röntgenmorphologie der Iliosakralgelenke bzw. der Sp.a. wurden nach den Richtlinien von Schilling 1974 (50) -vgl. II, Seite 15- angewandt.
Auf szintigraphische Methoden haben wir verzichtet.

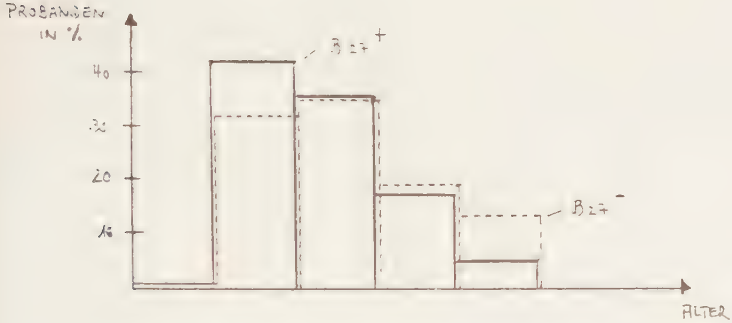
VII Ergebnisse

Von den insgesamt 215 B27 positiven Blutspendern, die aufgefordert worden waren sich untersuchen zu lassen, meldeten sich schliesslich 104 (92 Männer und 12 Frauen). In der Kontrollgruppe wurden 57 B27 negative Spender erfasst (51 Männer und 6 Frauen). Die Alters- und Geschlechtsverteilung der beiden Gruppen ist vergleichbar, wie folgende Tabellen zeigen:

Tab. 9 Alters- und Geschlechtsverteilung der Probanden

	Gesamtzahl	♂	%	♀	%	Durchschnittsalter
B27 +	104	92	(88,5)	12	(11,5)	32, [illegible] (19-61)
B27 -	57	51	(89,5)	6	(10,5)	35, 42 (20-59)

Lebensalter aufgegliedert nach Dekaden



Die in der Untersuchung erzielten Ergebnisse möchte ich zunächst einmal in Form einer Tabelle auflisten:

Tab. 10 Ergebnisse

	B27 +		B27 -		
	Anz.	%	Anz.	%	Chi²
Gesamtzahl untersuchter Personen	104		57		
davon Frauen	12	11,[illegible]	6	10,[illegible]	
Sichere Sp.a. insgesamt	7	[illegible]			
davon Männer (% aller B27 + Männer)	6	(6,[illegible])			
davon Frauen (% aller B27 + Frauen)	1	([illegible])			
Klin. Verdachtsstadium insges.	7	[illegible]	1	1,7	
davon Männer (% aller B27 + Männer)	[illegible]	([illegible])	1	(1,[illegible])	
davon Frauen (% aller B27 + Frauen)	1	([illegible])			
Sicher keine Sp.a.	90	[illegible]	[illegible]	[illegible]	

	B27 +		B27 -		
	Anz.	%	Anz.	%	Chi²
Familiäre Belastung	11	10,5	0	0	
WS Rheuma Vater	3	2,9	0	0	
Kreuzschmerzen insges.	64	61,5	15	26,3	18,25
Belastungsschmerz	20	19,2	13	24,4	
Ruheschmerz	44	42,3	2	3,5	27,35
Nachtschmerz,weck.	20	18,2	1	1,7	9,91
Gelenkschmerzen	25	24,0	8	14,0	
Fersenschmerz	10	9,6	3	5,2	
Augenentzündungen insg.	13	12,4	2	3,5	
Iritis	1	0,9	0	0	
Brustkorbschmerz	18	17,3	4	7,0	
Urethritis	5	4,8	2	3,5	
Psoriasis	0	0	0	0	
Schober positiv	7	6,7	1	1,7	
Atembreite eingeschränkt (4 cm)	11	10,5	6	10,5	
Tastbarer Knieerguss	5	4,8	0	0	
Druckschmerz Ferse	4	3,8	0	0	
Druckschm.Brustbeinfuge	7	6,7	1	1,7	
Röntgen insgesamt	33	31,7	2	3,5	
davon positiv	7	6,7	0	0	
BSG insgesamt	29	27,9	1	1,7	
davon positiv	6	5,8	0	0	

VIII. Erläuterung der Ergebnisse

Die Angabe der Probanden zur Familienanamnese war nur mit Vorbehalt zu verwerten. Viele Blutspender gaben an, Vater oder Mutter hätten irgendwann einmal "Rheuma" gehabt (30 % der B27 positiven, 10,5 % der B27 negativen). In die Auswertung wurden nur die Angaben einbezogen, die die rheumatische Erkrankung näher und deshalb glaubwürdiger definierten. Bei den B27 positiven Probanden fanden sich auf diese Weise elf Blutspender, die eine eindeutig für Rheuma positive Familienanamnese hatten. Insbesondere gaben drei ein Wirbelsäulenrheuma des Vaters an. In der B27 negativen Kontrollgruppe hatte keiner eine verwertbare Familienanamnese.

Von den B27 positiven Blutspendern klagten 61,5 % (64) über Kreuzschmerzen, in der Kontrollgruppe dagegen nur 26,3 % (15). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist zwar statistisch signifikant (Chi^2 = 18,25 P kleiner 0,01), das Ergebnis ist aber so noch nicht sehr aussagekräftig, weil unter der Angabe Kreuzschmerzen sowohl Schmerzen nach Belastung als auch Ruheschmerzen enthalten sind. Trennt man die angegebenen Kreuzschmerzen nach diesen beiden Kriterien, gewinnt das Ergebnis an Aussagekraft und wird eindeutiger. Es stellt sich heraus, dass hinsichtlich der Kreuzschmerzen nach Belastung kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen besteht: 19,2 % (20) der B27 positiven und 24,4 % (14) der B27 negativen Spender gaben einen solchen Schmerztyp an. Betrachtet man aber den für die Sp.a. typischen Ruhekreuzschmerz, findet sich ein statistisch gesicherter, eindeutiger Unterschied: Den 42,3 % (44) der B27 positiven mit Ruheschmerz stehen nur 3,5 % (2) in der Kontrollgruppe gegenüber. (Chi^2 = 27,35, P kleiner 0,01).

Ein weiteres eindeutiges, statistisch gesichertes Ergebnis fand ich bei den Angaben auf die Frage nach einem nächtlich weckenden Kreuzschmerz: 42,3 % (44) der B27 positiven Spender gaben an, dass sie mehr oder weniger regelmässig nachts durch Kreuzschmerzen wach würden. In der Kontrollgruppe dagegen fanden sich nur 3,5 % (2) (Chi^2 = 9,91, p kleiner 0,01)).

Bei den anderen erfragten Symptomen liess sich kein statistisch gesicherter Unterschied zwischen den beiden Gruppen finden. Zwar waren Brustkorbschmerzen mit 17,3 % (18) bei den B27 positiven Spendern häufiger als den B27 negativen (7 %), die vorgegebene Grenze statistischer Auffälligkeit (Chi^2 = 3,84 bei p kleiner 0,05) wurde mit dem erzielten Wert von 3,45 jedoch nicht erreicht. Ebenso fanden sich Augenentzündungen (1 Iritis, sonst Konjunktividen) bei den B27 positiven häufiger (12 % gegen 3,5 %), aber auch dieser Wert erwies sich als statistisch nicht signifikant.

Bei den körperlichen Untersuchungen stellte sich heraus, dass die Atembreite bei beiden Gruppen in 10,5 % der Fälle eingeschränkt war (kleiner 4 cm). Auch beim Schober'schen Zeichen fand sich kein signifikanter Unterschied. Interessant ist, dass sowohl ein tastbarer Knieerguss als auch ein Druckschmerz des Fersenbeins nur bei den HLA B27 positiven vorkam. Bei fünf von ihnen (4,8 %) war ein Knieerguss tastbar, bei vier (3,8 %) war die Ferse druckschmerzhaft.

Insgesamt wurden 35 Röntgenaufnahmen der Iliosakralgelenke durchgeführt, davon allein 33 bei HLA B27 positiven Spendern. Fünf der geröntgten Probanden erschienen nicht zur Blutsenkung, somit liegen 30 Blutsenkungsergebnisse vor.

Nach Auswertung aller Testbögen, Röntgenbilder und Blutsenkungen fand sich bei insgesamt sieben (6 Männer, 1 Frau) der 104 HLA positiven Blutspender (= 6,7 %) eine röntgenologisch gesicherte Sp.a.. Bei 6,5 % (6 von 92) der untersuchten B27 positiven Männer und bei 8,3 % (1 von 12) der untersuchten B27 positiven Frauen war die Suche nach der Krankheit erfolgreich. In der B27 negativen Kontrollgruppe kam kein Fall von Sp.a. vor. Alle sieben Patienten bei denen wir eine Sp.a. fanden, gaben Kreuzschmerzen vom Ruhetyp an, fünf von ihnen (71 %) wurden davon nachts regelmässig wach. Keiner der sieben Patienten hatte eine verwertbare positive Familienanamnese (zwei gaben "Rheuma in der Familie" an). Insbesondere hatte keiner einen Vater mit rheumatischem Wirbelsäulenleiden. Ein Patient gab an, sein Ellenbogengelenk sei manchmal geschwollen, ein anderer, er hätte einmal eine akute Polyarthritis gehabt; beides war jedoch z.Z. der Untersuchung nicht zu verifizieren.

Auffallend ist das geringe Ergebnis der körperlichen Untersuchung dieser Patienten. In zwei Fällen war das Schober'sche Zeichen positiv, ein Patient hatte vor sechs Jahren eine ärztlich gesicherte Keratoiritis rechts. Ein tastbarer Knieerguss fand sich bei keinem der sieben Sp.a.-Patienten, auch die untersuchten Fersenbeine und oberen Brustbeinfugen waren durchweg nicht druckschmerzhaft. Die Blutsenkung war bei drei der Sp.a.-Patienten erhöht.

Die eben geschilderten Ergebnisse möchte ich noch einmal kurz zusammenfassen:

Tab. 11 Untersuchungsergebnisse der sieben Patienten mit Sp.a.

	Anzahl	%
Positive Familienanamnese	0(2)	0(28,5)
WS Rheuma Vater	-	-
Kreuzschmerzen insgesamt	7	100
Belastungsschmerz	-	-
Ruheschmerz	7	100
Nachtschmerz, weckend	5	71
Gelenkschmerzen	2	29
Fersenschmerz	1	14
Augenentzündungen insgesamt	1	14
Iritis	1	14
Brustkorbschmerz	-	-
Urethritis	1	14
Psoriasis	-	-
Schober positiv	2	19
Atembreite eingeschränkt (<4 cm)	1	14
Tastbarer Kniegelenkerguss	-	-
Druckschmerz Ferse	-	-
Druckschmerz Brustbeinfuge	-	-
Röntgen ISG positiv	7	100
BSG erhöht	3	42

Die einzelnen Patienten möchte ich noch einmal kurz in Stichworten vorstellen. Als Abkürzungen werden verwandt:

FA = Familienanamnese

EA = Eigenanamnese

KU = körperliche Untersuchung

RÖ = Röntgen

BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit

<u>Fall 1</u>

Patient männlich, 28 Jahre, B27 positiv

FA: Mutter "Gelenkrheuma"
EA: nächtliche Kreuzschmerzen seit einem Jahr, Ischialgie vor einem Jahr wechselseitig in Oberschenkel ausstrahlend
KU: o.B.
RÖ: initiale Iliosakralarthritis rechts mehr als links
BSG: 18/38 mm n.W.

<u>Fall 2</u>

Patient weiblich, 31 Jahre, B27 positiv

FA: Mutter und Grossvater "Gelenkrheuma"
EA: Kreuzschmerzen durch Bewegung eher abnehmend, über zwei Jahre rezidivierend Blasenentzündung (1971/7[illegible]
KU: eingeschränktes Schober'sches Mass (3 cm), sonst o.B.
RÖ: Iliosakralarthritis beidseits
BSG: 30/58 mm n.W.

Fall 3

Patient männlich, 27 Jahre, B27 positiv

FA: leer
EA: nächtlich weckende Kreuzschmerzen seit einem halben Jahr, zeitweise Schwellung des rechten Ellenbogengelenks, einmal über mehrere Tage Fersenbeinschmerzen
KU: o.B.
RÖ: frühe Iliosakralarthritis
BSG: 4/15 mm n.W.

Fall 4

Patient männlich, 28 Jahre, B27 positiv

FA: leer
EA: seit drei Jahren morgens weckende Kreuzschmerzen
KU: o.B.
RÖ: fortgeschrittene Iliosakralarthritis

Fall 5

Patient männlich, 21 Jahre, B27 positiv

FA: leer
EA: seit vier Jahren nächtlich weckende Kreuzschmerzen, Trochanterschmerz
KU: o.B.
RÖ: Iliosakralarthritis
BSG: 4/18 mm n.W.

Fall 6

Patient männlich, 49 Jahre, B27 positiv

FA: leer
EA: hexenschussartige Kreuzschmerzen, nur am Tage, Kerato-Iritis, Zehenarthritis 1971
KU: BWS und LWS subtotal versteift, Atembreite 3 cm
RÖ: Iliosakralarthritis mit totaler beidseitiger Syndesmophytose im dorsolumbalen Übergangsbereich

Fall 7

Patient männlich, 33 Jahre, B27 positiv

FA: leer
EA: Kreuzschmerzen seit 10 Jahren, jetzt nächtlich weckend, rezidivierende Urethritis, vor Jahren akute Polyarthritis
KU: o.B.
RÖ: Iliosakralarthritis beidseits
BSG 3/7 mm n.W.

Bei weiteren sieben HLA B27 positiven Patienten (6 Männer und 1 Frau, 6,7 %) wurde ein klinisches Verdachtsstadium für Sp.a. diagnostiziert. Klinisches Verdachtsstadium heisst, dass die gefundenen klinischen Symptome zwar typisch für eine Sp.a. waren, der röntgenologische Nachweis einer Iliosakralarthritis aber nicht (in 3 Fällen) oder nicht sicher (in 4 Fällen) gelang. In der Kontrollgruppe fand sich nur ein Proband mit einem solchen klinischen Verdachtsstadium ohne röntgenologisch erkennbare Iliosakralarthritis.
Alle diese acht Sp.a.-verdächtigen Personen klagen über Kreuzschmerzen. Wieder sind es bis auf einen Fall (7 von 8 = 87,7 %) Schmerzen vom Ruhe, d.h. Entzündungstyp. Vier der Patienten (50 %) wurden durch die Kreuzschmerzen in ihrer Nachtruhe gestört. Ebenfalls in vier Fällen fanden sich Gelenkbeschwerden und weitere vier Patienten hatten irgendwann einmal eine Konjunktivitis gehabt. Zwei Patienten klagten über Fersenschmerzen.

Auffallend ist, dass von den acht Patienten sechs (75 %) über Brustkorbschmerzen klagten. Dieser Befund weicht erheblich von den Befunden der Sp.a.-Patienten ab, von denen [illegible] Brustkorbschmerz angab. Die körperliche Untersuchung ergab bei drei Patienten eine eingeschränkte Atembreite, bei je zwei Patienten einen tastbaren Knieerguss bzw. eine druckschmerzhafte obere Brustbeinfuge, und in einem Fall ein druckschmerzhaftes Fersenbein.

Die BSG war in einem Fall erhöht, von zwei Patienten liegt kein Ergebnis vor, bei den restlichen fünf war sie normal.

Auch diese Ergebnisse möchte ich kurz in einer Tabelle zusammenfassen:

Tab. 12 Untersuchungsergebnisse der 8 Probanden mit klinischem Verdachtsstadium

	Anzahl	%
Positive Familienanamnese	3	37,5
WS Rheuma Vater	1	12,5
Kreuzschmerzen insgesamt	8	100
Belastungsschmerz	1	12,5
Ruheschmerz	7	87,5
Nachtschmerz, weckend	4	50,0
Gelenkschmerzen	5	62,5
Fersenschmerz	2	25,0
Augenentzündungen insgesamt	3	37,5
Iritis	-	-
Brustkorbschmerz	6	75,0
Urethritis	2	25,0
Psoriasis	-	-
Schober positiv	2	25,0
Atembreite eingeschränkt (< 4 cm)	3	37,5
Tastbarer Kniegelenkerguss	2	25,0
Druckschmerz Ferse	1	12,5
Druckschmerz Brustbeinfuge	2	25,0
Röntgen ISG positiv	-	-
Verdacht, Minimalveränderung	5	62,5
BSG erhöht	1	12,5

Ich halte es für wichtig, auch die acht klinischen Verdachtsfälle noch einmal kurz in Stichworten vorzustellen, um so dem Leser die Bedeutung des Begriffs "klinisches Verdachtsstadium" näherzubringen. Als Abkürzungen werden verwendet:

FA = Familienanamnese
EA = Eigenanamnese
KU = körperliche Untersuchung
RÖ = Röntgen
BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit

Fall 1

Patient männlich, 37 Jahre, B27 positiv.

FA: 81-jährige Mutter mit Arthrose
EA: Kreuzschmerzen seit mehr als einem Jahr, schon nach dem Aufstehen morgens, auf Belastung eher zunehmend. Stechen im Brustkorb.
KU: Behinderte Hüftrotation, sonst o.B.
RÖ: Mässige Coxarthrose links
Osteosis condensans des rechten Iliosakralgelenks, evtl. DD Iliosakralarthritis vom condensoiden Typ.
BSG: 4/10 mm n. W.

Fall 2

Patient männlich, 26 Jahre, B27 positiv

FA: leer
EA: Kreuzschmerzen seit einem halben Jahr.
Vor einem Jahr intensiver Schmerz in linker Schulter
KU: Stark eingeschränkte Atembreite (2 cm)
Rö: Geringer Verdacht auf rechtsseitig beginnende Iliosakralarthritis
BSG: 1/3 mm n. W.

Fall 3

Patient weiblich, 31 Jahre, HLA B27 positiv
FA: Grossvater mütterlicherseits an rheumatischer Erkrankung verstorben.
EA: Seit mehr als einem Jahr nächtlich weckende Kreuzschmerzen vom Ruhetyp
rezidivierende Bindehautentzündung
Stechen im Brustkorb
KU: Eingeschränkte Atembreite
obere Brustbeinfuge mässig druckempfindlich
Rö: Minimalverdacht für Iliosakralarthritis, kein sicherer Anhalt
BSG: liegt nicht vor

Fall 4

Patient männlich, 26 Jahre, HLA B27 positiv
FA: Wirbelsäulenschaden des Vaters und eines Bruders
EA: Seit mehr als einem Jahr Kreuzschmerzen vom Ruhetyp
Nachtschlaf nicht gestört
Einmal Bindehautentzündung
Stechen im Brustkorb
KU: Druckempfindlichkeit der oberen Brustbeinfuge
Rö: Geringer Verdacht auf eine rechtsseitig beginnende Iliosakralarthritis
BSG: 2/5 mm n. W.

Fall 5

Patient männlich, 32 Jahre, B27 positiv
FA: Vater und Bruder haben Sp.a.
EA: Seit fünf Jahren Kreuzschmerzen vom Ruhetyp, nächtlich zu bestimmter Uhrzeit weckend
Vor einem halben Jahr linkes Kniegelenk geschwollen.
Rezidivierende Urethritis
KU: Restsynovitis links
Druckempfindlichkeit der Zehengrundgelenke
Rö: Geringer Verdacht auf rechtsseitig beginnende Iliosakralarthritis
BSG: 19/40 mm n. W.

Fall 6

Patient männlich, 31 Jahre, HLA B27 positiv

FA: leer

EA: Seit mehr als einem Jahr Kreuzschmerzen vom Ruhetyp, die nächtlich zu bestimmter Uhrzeit wecken.
Seit Jahren Schmerzen im linken Kniegelenk
Schmerzen in den Fersenbeinen
Atemschmerz im Brustkorb

KU: Deutlich tastbarer Erguss im linken Kniegelenk
Druckempfindlichkeit der Fersenbeine

Rö: Kein Anhalt für Iliosakralarthritis

BSG: 5/19 mm n. W.

Fall 7

Patient männlich, 26 Jahre, HLA B27 positiv

FA: Drei Geschwister mit Schmerzen in der Wirbelsäulengegend

EA: Stechende nächtlich weckende Kreuzschmerzen vom Ruhetyp seit mehr als einem Jahr
Fersenbeinschmerzen, Brustkorbschmerzen
zweimal Harnröhrenentzündung

KU: o.B.

Rö: Kein Anhalt für Iliosakralarthritis

BSG: es liegt kein Wert vor

Fall 8

Patient männlich, 28 Jahre, HLA B27 negativ

FA: Vater Rücken- und Gelenkschmerzen. Grossmutter Arthrose

EA: Kreuzschmerzen seit mehr als einem Jahr, Ruheschmerz
Nachtschlaf nicht gestört
"Rheumabeschwerden" vor allem im rechten Bein
Bindehautentzündung (ein- bis zweimal)
Brustkorbschmerzen

KU: o.B.

Rö: Kein Anhalt für Iliosakralarthritis

BSG: 2/4 mm n. W.

X. Diskussion

Ich werde in diesem Kapitel wiederholt auf eine Arbeit von A. Calin: Striking Prevalence of Ankylosing Spondylitis in "Healthy" W27 Positive Males and Females (13) eingehen, die von der gleichen Fragestellung ausgeht wie meine Arbeit und ein vergleichbares Kollektiv untersucht. Ich werde versuchen, die Vor- und Nachteile beider Arbeiten herauszustellen und die Ergebnisse vergleichen.

1. Diskussion der Methodik

Wir haben auf einem Testbogen zusammengefasste Fragen und Untersuchungen als Beurteilungssgrundlage gewählt, um eine Willkür des Untersuchers hinsichtlich des Umfangs der Untersuchungen soweit wie möglich auszuschliessen und so statistisch vergleichbare Ergebnisse zu erhalten. Weiterhin erschien es mir wichtig, die Probanden selbst zu befragen; die Form eines vom Probanden auszufüllenden Fragebogens, wie sie Calin anwandte, erscheint mir nicht so günstig, weil man auf diese Weise weder eine Kontrolle über die Sorgfalt hat, mit der der Proband den Fragebogen ausfüllt, noch evtl. aufkommende Fragen klären kann.

Wir hielten es für wichtig, einige körperliche Untersuchungen in unseren Testbogen mit aufzunehmen. Zum einen wäre ohne diese Untersuchungen wahrscheinlich mindestens ein Fall von Sp.a. nicht entdeckt worden, zum anderen lassen sich aus diesen Ergebnissen wertvolle Schlüsse über die Relevanz bestimmter Untersuchungen für die klinische Paxis ziehen. Das Verfahren Calin's, der nur vier Probanden körperlich untersuchte, die zufällig in der Nähe der Klinik wohnten, muss ich ablehnen, weil es eine Minderheit hinsichtlich des Ausmasses der Untersuchungen bevorzugt und so das Ergebnis verfälschen kann.

Auch ein anderer Punkt fällt bei Calin's Untersuchungen auf. Zur Beurteilung der Fälle wurden nur die 19 Röntgenbilder herangezogen, die sowieso schon vor der Untersuchung vorhanden waren. Auch hier trifft er wieder eine Auswahl ohne für alle Probanden gleich gültige Bedingungen. Calin gibt nicht einmal an, wann er die Röntgenaufnahme der Iliosakralgelenke für nötig hält. Am sichersten wäre ein Ergebnis natürlich dann, wenn man alle Probanden röntgen würde. Da ein solches Vorgehen jedoch aus Strahlenschutzgründen abgelehnt werden muss, sollte man zumindest für alle Probanden gültige Bedingungen aufstellen, wann geröntgt wird und davon möglichst nicht abweichen. In unserer Arbeit wurde bei allen Patienten die über nächtlich weckenden Kreuzschmerz klagten, bzw. drei oder mehr Fragen und/oder körperliche Untersuchungen positiv auf sich vereinigten, eine Röntgenaufnahme der Iliosakralgelenke veranlasst. Nur in Zweifelsfällen habe ich Prof. Schilling um eine diesbezügliche Entscheidung gebeten. Dass die Auswahlkriterien, nach denen geröntgt wurde, gut gewählt waren, zeigt die Tatsache, dass von insgesamt 35 durchgeführten Röntgenaufnahmen elf, also fast ein Drittel erfolgreich waren: Bei sieben Patienten konnte die Diagnose Sp.a. anhand des röntgenologischen Nachweises einer Iliosakralarthritis gesichert werden, bei weiteren vier Probanden fanden sich Minimalveränderungen der Iliosakralgelenke mit Verdacht auf eine beginnende Iliosakralarthritis. Auch unserer Röntgenauswahlmethode liegt natürlich noch eine gewisse Willkür zugrunde, sie ist aber der Methode Calin's mit Sicherheit vorzuziehen.

Die Auswertung der Röntgenbilder dagegen war bei Calin besser gelöst: Zwei Röntgenologen beurteilten die Aufnahmen unabhängig voneinander und ohne den HLA-Typ der Probanden zu kennen. In unserer Arbeit wurden sämtliche Röntgenbilder von Prof. Schilling befundet, der ja von der HLA-B27-Positivität aller dieser Probanden wusste. Nun stand bei den sieben Fällen gesicherter Sp.a. die Röntgendiagnose ausser Frage.

Eine mögliche Voreingenommenheit könnte man dem auswertenden Röntgenologen höchstens hinsichtlich der vier Fälle mit Minimalveränderungen der Iliosakralgelenke anlasten; die Beurteilung solcher Minimalveränderungen, wie sie oft am Anfang einer Sp.a. bestehen, bedarf einer grossen Erfahrung des beurteilenden Röntgenologen.

Insgesamt wäre im Vergleich der Methodik der beiden Arbeiten zu sagen, dass Calin nicht ausreichend darauf geachtet hat, die Untersuchungsbedingungen für alle Probanden gleichzuhalten Sowohl bei den Röntgenaufnahmen als auch bei der körperlichen Untersuchung ist er von einem für alle Probanden gültigen Schema entscheidend abgewichen. Nur unter der Bedingung eines für alle Probanden gültigen Untersuchungsgangs jedoch sind die Ergebnisse exakt vergleichbar.

Wir haben uns dagegen bemüht, den auf unserem Untersuchungsbogen fixierten Untersuchungsgang und -umfang bei allen Patienten gleichermassen einzuhalten.

2. Diskussion der Ergebnisse

Die erwartete Häufigkeit einer Sp.a. bei HLA B27 positiven Menschen liegt bei ca. 6,9 %, wenn man berücksichtigt, dass das Antigen B27 bei 7 % der Durchschnittsbevölkerung und ca. 90 % aller Sp.a.-Kranken gefunden wird.

Mit sieben Fällen röntgenologisch gesicherter Sp.a. in einem Kollektiv von 104 B27 positiven Blutspendern (6,7 %) fanden wir diesen Erwartungswert erstaunlich exakt bestätigt. Neben diesen sieben eindeutigen Fällen bestand bei sieben weiteren Probanden der klinische Verdacht auf eine Sp.a., der allerdings röntgenologisch nicht erhärtet werden konnte. Alle sieben letztgenannten Patienten befinden sich jedoch in einem Alter, das die Ausprägung eines Vollbildes der Sp.a. mit eindeutigen Röntgensymptomen durchaus noch zulässt. Vor allem

bei den vier Patienten, bei denen jetzt schon Minimalveränderungen der Iliosakralgelenke gefunden wurden, ist deshalb eine Röntgenkontrolle in einem Jahr angebracht.

Dieses Ergebnis unserer Untersuchung weicht erheblich von dem Calin's ab, der bei ca. 18 % (14 von 78) der von ihm untersuchten B27 positiven Blutspendern eine Sp.a. fand. Von diesen 14 Patienten hatten allerdings nur 13 eine röntgenologisch eindeutig gesicherte Iliosakralarthritis. In einem Fall fand sich nur eine Minimalsakroileitis; nach den von uns angesetzten Diagnosekriterien wäre dieser Fall wahrscheinlich als klinisches Verdachtsstadium einzustufen (46).

Aber auch mit dieser Einschränkung bleibt die Differenz mit 6,7 % zu 16,7 % röntgenologisch gesicherter Sp.a.-Fälle immer noch sehr gross. Da mit der einen oben genannten Einschränkung in beiden Arbeiten zur endgültigen Diagnosesicherung der röntgenologische Nachweis einer Iliosakralarthritis diente, scheidet eine "Überdiagnose" für Sp.a. bei Calin als Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse weitgehend aus. Es wäre höchstens denkbar, dass wir in unserer Arbeit eine strengere Trennung zwischen gesicherter Sp.a. und Sp.a.-Verdacht vornehmen, dass die vier Fälle mit röntgenologischen Minimalveränderungen, die wir als klinisches Verdachtsstadium bezeichnen, bei Calin evtl. schon als Sp.a. bezeichnet wurden. Als Grund für die grössere Anzahl von Sp.a.-Fällen bei Calin wäre auch noch denkbar, dass in seinem Kollektiv Probanden im Alter zwischen 30 und 40, wo bereits 80 bis 90 % aller Sp.a.-Fälle manifestiert sind, überrepräsentiert sind. Das Durchschnittsalter seiner Probanden liegt mit [illegible] Jahren auch geringfügig höher als das in dem von uns untersuchten Kollektiv (32,82 Jahre). Eine Aufschlüsselung des durchschnittlichen Lebensalters nach Dekaden fehlt aber bei Calin, so dass ein exakter Vergleich leider nicht möglich ist.

Ein offensichtlicher Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen besteht in der Geschlechtsverteilung:
Bei Calin ist der Anteil der Frauen an der Gesamtzahl der Untersuchten mit 61,5 % eindeutig höher als bei uns mit 10,5 %. Wenn man aber weiss, dass nach bisherigen Untersuchungen Frauen sieben- bis zehnmal seltener eine Sp.a. bekommen als Männer, hätte das eher zu einem niedrigen Ergebnis bei Calin führen müssen.

Ein Punkt gibt mir bei genauerem Betrachten von Calin's Kollektiv zu denken:Die "Gesundheit" seiner Blutspender erscheint doch recht fragwürdig, wenn man bedenkt, dass bei 19 von ihnen, also fast 25 % schon Röntgenbilder des Beckens vorhanden waren. Insbesondere waren alle 13 Fälle mit sicherer Sp.a. schon vor Calin's Befragung geröntgt worden. In unserem Kollektiv waren nur in acht Fällen, also 7,7 % Röntgenbilder vorhanden und nur die Hälfte der Sp.a.-Fälle war schon vorher einmal geröntgt worden. Es liegt der Verdacht nahe, bei Calin's Probanden könnte eine unbeabsichtigte Positivauswahl für Sp.a.-Kranke vorliegen, für die ich jedoch keine Erklärung habe.

Zur Unterstützung seines Ergebnisses verweist Calin auf eine bisher unveröffentlichte Arbeit von Dr. P. Gofton, der bei B27 positiven Haidaindianern auch in 20 % eine Sp.a. gefunden habe. Calin schreibt freilich weiter, dass die Häufigkeit von Sp.a. in diesem Volk bei 10 % liegt und das Antigen HLA B27 bei 50 % aller Haidaindianer vorkommt. Wenn man annimmt, dass auch in diesem Volk 90 % der Sp.a.-Kranken HLA B27 positiv sind, kann man leicht nachrechnen, dass die theoretische Wahrscheinlichkeit an Sp.a. zu erkranken, für einen B27 positiven Haidaindianer nicht wie bei uns ca. 7 %, sondern etwa 18 % beträgt. Diesem Erwartungswert kommt P. Gofton mit seinen gefundenen 20 % auch recht nahe. Auf unsere Bevölkerung mit ihren ganz anderen Werten für die Häufigkeit von Sp.a. und HLA B27 lässt sich dieses Ergebnis aber auf gar keinen Fall projezieren.

Zusammenfassend sind also drei Gründe denkbar, die für die unterschiedliche Zahl an Sp.a.-Fällen in beiden Arbeiten verantwortlich sein könnten:

1. In Calin's Kollektiv könnte die Altersgruppe zwischen 30 und 40 stärker vertreten sein in der eine Ausprägung der Sp.a. schon bis zu 80 bis 90 % erfolgt ist. Ein Teil der von uns beobachteten klinischen Verdachtsfälle wird in diesem Alter eventuell schon ein Vollbild der Sp.a. zeigen.

2. Calin's Kolletiv könnte aus mir unbekannten Gründen eine Positivauswahl für Sp.a.-Kranke darstellen, wie die zahlreichen schon bestehenden Röntgenaufnahmen andeuten.

3. Es könnte sein, dass Calin Sp.a. und Sp.a.-Verdacht nicht so streng getrennt hat, wie wir es tun (vgl. unsere 4 Fälle mit röntgenologischen Minimalveränderungen).

Eine vierte Möglichkeit wäre natürlich, dass in unserem Kollektiv eine gewisse Anzahl von Sp.a.-Fällen unentdeckt geblieben ist. Der gegenüber Calin's Arbeit relativ grössere Untersuchungsaufwand und die wesentlich grössere Anzahl von Röntgenkontrollen sprechen aber gegen diese Möglichkeit.

Wenn auch die absolut für Sp.a. gefundenen Werte in beiden Arbeiten differieren, so ist doch ein anderes Ergebnis gut vergleichbar. Wir fanden, dass in unserem Kollektiv <u>Frauen und Männer</u> zu etwa gleichem Prozentsatz von Sp.a. befallen waren. Sowohl in unserer Sp.a.-Gruppe als auch in der Gruppe mit einem klinischen Verdachtsstadium waren 8,3 % der untersuchten Frauen und 6,3 % der untersuchten Männer zu finden. Natürlich sind die für Frauen gefundenen 8,3 % in Anbetracht er kleinen Gesamtzahl der untersuchten B27 positiven Frauen 12) mit Vorsicht zu bewerten. Die Geschlechterverteilung eckt sich aber in etwa mit der von Calin beschriebenen, der ei ca. 17 % der Frauen und 20 % der Männer mit HLA B27 eine p.a. fand. Darf man diesen Zahlen Glauben schenken, hiesse

das, dass die bisher angenommene Geschlechterverteilung (männlich zu weiblich = ca. 8:1) (50) noch einmal gründlich überdacht werden müsste.

Als Gründe für eine eventuelle Unterdiagnose der Sp.a. bei Frauen käme in Betracht:

1. Die Krankheit verläuft bei Frauen oft milder und gutartiger als bei Männern, vor allem das Stadium der isolierten Iliosakralarthritis findet sich bei Frauen viel häufiger als beim Mann. Ein grosser Teil dieser Abortivfälle wird mit Sicherheit gar nicht entdeckt.

2. Auch die verständliche Scheu vieler Radiologen bei Frauen auf einen Verdacht hin das Becken zu röntgen, trägt zu einer möglichen Dunkelziffer von Sp.a. bei Frauen bei.

3. Kreuzschmerzen misst man bei Frauen oft eine geringere Bedeutung bei als bei Männern oder macht Beckenorgane dafür verantwortlich.

4. Auch das (evtl. zu Recht) bestehende Vorurteil, eine Sp.a. sei bei Frauen seltener als bei Männern, könnte zu einer Unterdiagnose führen.

Nun könnte man diesen Vermutungen entgegenhalten, dass in allen neueren Untersuchungen der Anteil der Frauen an Sp.a. nur bei ca. 12 % (3 bis 30 %) liegt (50). Allen diesen Studien liegt jedoch kein Screening für Sp.a. zugrunde, sondern man vergleicht lediglich die Zahl der bei Frauen und Männern "entdeckten" Fälle von Sp.a.

Die Weichen für eine solche Entdeckung werden aber schon lange vor der Untersuchung durch den Rheumatologen gestellt (siehe oben). Die durch diese Fachärzte letztendlich gefundenen Verhältniszahlen stehen also einer Unterdiagnose der Sp.a. bei Frauen nicht unbedingt entgegen.

Genau wie im Gesamtergebnis sind wir auch bei der Beantwortung einzelner Fragen des [illegible] zu Ergebnissen gekommen, die sich nicht immer mit denen von Calin decken. Zum Beispiel fand sich in unserer Untersuchung nur bei 10,5 % aller B27 positiven Blutspender eine verwertbare Familienanamnese. "Verwertbar" heisst in unserem Falle, dass der befragte [illegible] durch eine Präzisierung der Angabe "Rheuma" einigermassen glaubhaft machen konnte, dass es sich tatsächlich um eine Erkrankung des entzündlichen Formenkreises handelt. Interessanterweise fand sich bei keinem der Sp.a.-Patienten und nur bei zwei der Verdachtsfälle eine solche positive Familienanamnese. Bei Calin hatten [illegible] % der 14 B27 positiven Spender Sp.a. eine Familienanamnese für Rückenschmerzen, in der Gruppe B27 positiver Spender ohne Rückenschmerzen waren es immerhin noch 24 %.

Die Probanden selbst waren in unserer Studie eindeutig häufiger von Kreuzschmerzen geplagt. Ist der Wert für die B27 negativen mit [illegible],3 % noch relativ gut mit dem von Calin gefundenen [illegible] % vergleichbar, so weicht der Wert für die B27 positiven mit [illegible] jedoch erheblich von den bei Calin gefundenen 30 % ab.

Als besondere Diagnosehilfe hat sich die weitere Differenzierung der Kreuzschmerzen in solche vom Ruhe (= Entzündungs-) Typ und andere vom Belastungstyp erwiesen. Kreuzschmerzen nach Belastung finden sich bei B27 positiven genauso häufig wie bei den negativen. Ruhekreuzschmerzen kommen jedoch fast ausschliesslich bei B27 positiven Spendern vor (42,3 % : 3,5 %, $Chi^2 = 27,15$, p kleiner als 0,01). Insbesondere gaben alle Probanden mit Sp.a. und sechs der sieben mit klinischem Verdachtsstadium einen solchen Schmerztyp an. Aus der folgenden Tabelle kann man leicht die enge Assoziation des Ruhekreuzschmerzes zum Antigen B27 und der Sp.a. erkennen:

Tab. 13 Ruhekreuzschmerz bei verschiedenen Gruppen (in %)

B27 −	B27 + (insges.)	Sp.a.-Verdacht	Sp.a.
[illegible]	[illegible]	[illegible]	100

Als ähnlich wertvoll und auf eine Sp.a. hinweisend erwies sich die Frage nach der Nachtruhe der Probanden. Von den 104 B27 positiven Spendern wurden [illegible] regelmässig nachts durch Kreuzschmerzen wach (18,2 %), von den 57 B27 negativen Spendern jedoch nur einer (1,7 %). Auch bei dieser Angabe eines nächtlich weckenden Kreuzschmerzes war die Gruppe Sp.a.-Kranker mit 71 % am stärksten vertreten:

[illegible]14 Nächtlich weckender Kreuzschmerz bei verschiedenen Gruppen (in [illegible]

B27 −	B27 + (insges.)	Sp.a.-Verdacht	Sp.a.
1,7	18,2	57,1	71

Von den anderen im Testbogen enthaltenen Fragen (Gelenkrheuma, Fersenbeinschmerz, Urethritis) erwies sich keine weitere als ähnlich wichtig und auf eine mögliche Sp.a. hinweisend. Zwar wurden auch diese Fragen von B27 positiven Spendern jeweils öfter positiv beantwortet, der Unterschied zu den B27 negativen lag jedoch nur bei den Fragen nach Brustkorbschmerz und Augenentzündungen (Konjunktividen, nur eine Iritis) an der Grenze statistischer Auffälligkeit.

Zusammenfassend kann man also sagen, dass bei einem Patienten mit nächtlich weckenden Kreuzschmerzen vom Ruhetyp, der auch noch das Antigen B27 besitzt, auf jeden Fall nach einer Sp.a. gefahndet werden muss (Röntgen der Iliosakralgelenke, BSG). Von den anderen Symptomen müssen auch bei einem Menschen, der das HLA B27 besitzt, mehrere zusammenkommen, um einen Verdacht auf Sp.a. zu begründen.

Das Ergebnis der körperlichen Untersuchung zeigt einmal mehr, dass Krankheitszeichen wie z.B. ein eingeschränktes Schobersches Mass oder eine reduzierte Atembreite keinen grossen diagnostischen Wert für die Früherkennung einer Sp.a. haben. Insbesondere die Atembreite erwies sich als schlechtes Kriterium, sie war bei HLA B27 positiven wie negativen Probanden im gleichen Prozentsatz eingeschränkt (je 10,5 %). Bei nur einem Patienten mit Sp.a. und drei der Verdachtsfälle fanden wir dieses Symptom. Für den immerhin recht hohen Prozentsatz (10,5 %) von Probanden mit eingeschränkter Atembreite kommt wahrscheinlich in erster Linie ein mangelnder körperlicher Trainingszustand infrage. Man sollte deshalb, falls man die Atembreite überhaupt als Kriterium verwenden will, nur Werte unter 3 cm verwenden und daran denken, dass man nur relativ fortgeschrittene Fälle von Sp.a. auf diese Art entdecken kann.

Der Suche nach einem Knieerguss und der Druckschmerzhaftigkeit des Fersenbeins oder der oberen Brustbeinfuge kommt eine ähnliche Bedeutung zu wie den oben genannten Fragen nach Gelenkschmerzen, Fersenbeinschmerzen usw. Findet man z.B. einen rezidivierenden Erguss des Kniegelenkes muss man zwar an eine Sp.a. denken, es müssen aber weitere Verdachtsmomente hinzukommen, um z.B. eine Röntgenaufnahme der Iliosakralgelenke zu rechtfertigen. Bei unseren sieben Sp.a.-Patienten fand sich in keinem einzigen Fall ein Erguss des Kniegelenkes oder druckschmerzhaftes Brust- oder Fersenbein. Nicht übersehen sollte man freilich, dass mit einer Ausnahme alle Probanden, die überhaupt eines der drei Symptome aufwiesen, HLA B27 positiv waren. (B27 positiv = 15,3 %, B27 negativ = 1,7 %).

Ich hätte alle diese Werte gerne mit den von Calin gefundenen verglichen, es finden sich jedoch in seiner Arbeit nur wenig aufgeführte Einzelergebnisse. Insbesondere vermisse ich Angaben über die Krankheitssymptome der 13 Patienten mit röntgenologisch gesicherter Sp.a. Dem Kliniker, der ja schwerlich alle B27 positiven Patienten röntgen kann, gehen hierdurch wertvolle Informationen verloren.

Wie wichtig es ist, die endgültige Diagnose Sp.a. auf jeden Fall durch eine Röntgenaufnahme zu bestätigen, möchte ich zum Schluss noch am Beispiel des Patienten zeigen, der mit Abstand die meisten "Pluspunkte" auf unserem Testbogen sammelte:

13 von 14 Fragen bzw. Untersuchungen waren bei ihm positiv. Die zuletzt veranlasste Röntgenaufnahme jedoch widerlegte die Verdachtsdiagnose Sp.a. und zeigte, dass der Patient an einer Spondylosis hyperostotica litt.

X Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, anscheinend gesunde Personen (Blutspender), die das Antigen HLA B27 besitzen, gezielt auf eine mögliche Spondylitis ankylopoetica zu untersuchen und hierfür hilfreiche Fragen und Untersuchungsmethoden herauszufinden.

Untersucht wurden [illegible] "gesunde" B27 positive Blutspender. Als Referenzgruppe dienten [illegible] B27 negative Blutspender der Blutspendezentrale Mainz.

Alle diese Blutspender wurden nach einem auf einem Testbogen standardisierten Schema befragt und untersucht. Gaben die Blutspender nächtlich weckende Kreuzschmerzen an, oder wurden mehr als drei Punkte des Testbogens positiv beantwortet, wurde ein Röntgenbild der Iliosakralgelenke angefertigt und eine Blutsenkung abgenommen. Auf diese Art fanden sich in dem

vermeintlich gesunden Kollektiv HLA-B27 positiven Blutspender sieben Fälle röntgenologisch gesicherter Sp.a. (6,7 %, sechs Männer, eine Frau). Weitere sieben Blutspender (6,7 %, sechs Männer, eine Frau) wurden einem klinischen Verdachtsstadium zugeordnet (kein sicherer röntgenologischer Nachweis einer Iliosakralarthritis bei vorhandenen klinischen Symptomen). In der Kontrollgruppe mit B27 negativen Spendern fand sich dagegen kein einziger Fall von Sp.a., lediglich ein Patient wies ein klinisches Verdachtsstadium auf.

Mit diesen Ergebnissen liegen wir im Bereich der statistischen Erwartung. Die möglichen Gründe, warum Calin übererwartungs-gemäss viele gesicherte Sp.a.-Fälle fand, werden in der vorliegenden Arbeit diskutiert.

In den Fragen nach Ruhekreuzschmerz und einem nächtlich weckenden Kreuzschmerz haben wir eine wertvolle Hilfe für die Suche nach Sp.a.-verdächtigen Personen gefunden. Im Moment kann allerdings weder durch diese oder andere Fragen und Untersuchungen, noch durch die Kenntnis des B27 Phänotyps allein die sichere Diagnose Sp.a. gestellt werden. Das letzt-endlich entscheidende Diagnosekriterium ist immer noch der röntgenologische Nachweis einer Iliosakralarthritis.

Es werden weitere Untersuchungen über HLA B27 assoziierte Krankheitsbilder, die zumindest zum Teil abortive [illegible] darstellen, angeregt. Man sollte dabei öfter, [illegible] im Sinne einer Vorsorgeuntersuchung, [illegible] nach der Krankheit forschen und nicht nur gesicherte Sp.a.-Patienten auf ihren B27 Phänotyp testen, wie es bis jetzt fast aus-schliesslich gehandhabt wird. Auch wäre es wichtig, noch strenger als bisher sichere Fälle von Sp.a. von solchen mit einem klinischen Verdachtsstadium zu trennen.

Neben dem weiteren Austesten von Diagnosemitteln sollte man bei diesen zukünftigen Untersuchungen besonders darauf achten, ob nicht doch Frauen, die das Antigen B27 besitzen, zu einem wesentlich höheren Prozentsatz von der Sp.a. befallen werden, als bisher bekannt ist, bzw. angenommen wird.

LITERATURLISTE

1) ALBERT, E.D.: Die klinische Bedeutung der Gewebsantigene (HLA) des Menschen, Münch. Med. Wschr. 118, 619-624 (1976)

2) ALBERT, E.D.: Die genetischen Systeme der menschlichen Histocompatibilität: Das HLA-System, Blut, 27, 73-80 (1973)

3) AMIEL, I.I., CURTONI, E.S., MATTIUZ, P.L., TOSI, M.R.: Histocompatibility Testing, Copenhagen, Munksgaard 79 (1967)

4) [illegible] spondylitis and Reiter's syndrome N. Engl. J. med 290, 572 (1974)

5) [illegible] Markers in Ankylosing Spondylitis and Inflammatory Bowel Diseases, J. of Rheum. 4, 57-59 (1977)

6) [illegible] gene bei 1000 Blutspendern, Z. Immun.-Forsch. 148, 73-91 (1974)

7) [illegible] response and disease, Ann. rheum. Dis. 34, 13-16 (1975)

8) [illegible] Lancet 1, 904-907 (1973)

9) [illegible] compatibility Antigen (HLA 27) and its Relation to Disease, J. of Rheum. 1, 249-253 (1974)

10) [illegible] (HLA 27) and Disease, Seminars in Arthritis and Rheumatism IV, 191-207 (1975)

11) [illegible] Disease (Introduction) J. of Rheum 4, 3-4 (1977)

12) CAFFREY, M., JAMES, D.: Human Lymphozyte Antigen Association in Ankylosing Spondylitis, Nature 242, 121 (1973)

13) CALIN, A., FRIES, J.F.: Striking Prevalence of Ankylosing Spondylitis in "Healthy" W27 Positive Males and Females, N. Engl. J. med. 293, 835-839 (1975)

14) COCHRUM, K., SALVATIERRA, O.Jr., PERKINS, H.A., BELZER, F.O.: MLC Testing in Renal Transplantation, Transplant. Proc. (in press)(1974)

15) COSTE, F. et al: Facteurs génétiques des rhumatismes inflammatoires et des connectivites, Rev. rheumat. Paris 33, 378-405 (1966)

16) DAUSSET, J., HORS, J.: L'association France-Transplant II - Les transplantations de reins effectuées entre donneurs et recoureurs groupés dans le système HLA, Statistiques francaises, Nouv. Presse Med. 1, 1273-1279 (1972)

17) DAUSSET, J.: Some remarks about the preceding paper by Prof. J.J. van Rood with regard to the Interpretation of the results of kidney anskin allograft studies in man, Transplant. Proc. 5, 1751-1753 (1973)

18) DICK, H.M., DICK, W.C., STURROCK, R.D., BUCHMANN, W.W.: Inheritance of Ankylosing Spondylitis and HLA-Antigen W27, Lancet 2, 24/25 (1974)

19) DICK, H.M., STURROCK, R.D., GOELL, G.K., HENDERSON, N., CANESI, B., ROONEY, P.J., DICK, W.C., BUCHMANN, W.W.: The Association between HLA Antigens, Ankylosing Spondylitis and Sacro-Iliitis, Tissue Antigens 5, 26-32 (1975)

20) EMERY, A.E.H., LAWRENCE, J.S.: Genetics of Ankylosing Spondylitis, J. med. Genet. 4, 239 (1967)

21) ESPINOZA, L., JUNG, H., KINSELLA, T.D., STACEY, C.H., OSTERLAND, E., DOVE, F.: Ankylosing Spondylitis: Family Studies and HLA 27 Antigen Distribution, J. of Rheum. 1, 254-259 (1974)

22) FASSBENDER, H.G.: Pathologie rheumatischer Erkrankungen, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1975)

23) FELDMANN, J.L., AMOR, B., KAHAN, A., SOLNIK, C., DELBARRE, F.: Antigène HLA W27 - Intérêt Diagnostique en Rheumatologie, Revue du Rhumatisme 42, 85-92 (1975)

24) GRAHAME, R., KENNEDY, L., WOOD, P.: HLA 27 and the Diagnosis of Back Problems, Rheumatologie and Rehabilitation 14 168-172 (1975)

25) GRAW, R.G. et al: Histocompatibility testing for leukozyte transfusion, Lancet 2, 77-28 (1970)

26) HAMPERL, H.: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1974)

27) INTORP, H.W., WIRTH, W., KOCH, W., HORTEL, E.: Die Bestimmung von HLA 27 als differentialdiagnostische Massnahme beim M. Bechterew, Verh. Dtsch., Ges. Inn. Med. 82, 700-703 (1976)

28) JAMES, D.C.O.: Ankylosing Spondylitis and HLA 27, Ann. rheum. Dis. 34, 1-3 (1975)

29) JÖRGENSEN, G.: Zur Genetik der ankylosierenden Spondylitis, Verh. Dtsch. Ges. Rheumat. 1, 104-112 (1969)

30) LILLY, F., BOYSE, E.A., OLD, L.J.: Genetic Basis of Susceptibility to viral Leukaemogenesis, Lancet 2, 1207 (1964)

31) LILLY, F.: The effect of histocompatibility-2 type, response to the Friend leukaemia virus in mice, J. Exp. Biol. Med. 127, 465 (1968)

32) LOCHSHIN, M.D., FOTINO, M., GOUGH, W., LITWIN, S.: Ankylosing spondylitis and HLA; A genetic Disease plus?, Am. J. Med. 58, 695-703 (1975)

33) MAYR, W.R.: Die klinische Bedeutung der leukozytären Isoantigene, Wiener Klin. Wschr. 85, 373-378 (1973)

34) MAYR, W.R.: Die leukozytären Insoantigene des Menschen. Das medizinische Laboratorium 24, 288-292 Med. hals. (Stuttg.) (1973)

35) MEDAWAR, P.B.: Immunity to homologous grafted skin II. The relationship between the antigens of blood and skin. Brit. J. Exp. Path. 27, 15 (1946)

36) METZGER, A.L., MORRIS, R., BLUESTONE, R.: Editorial Biologic Significance of HLA W27 in Rheumatic Disease. J. of Rheum. 1, 247/248 (1974)

37) MICKEY, M.R., KREISLER, M., ALBERT, E.D., TANAKA, N., TERASAKI, P.I.: Analysis of HLA incompatibility in human renal transplants. Tissue Antigens 1, 57-67 (1971)

38) OGRYZLO, M.A.: HLA and Disease, J. of Rheum. 4, 1 (1977)

39) OPELZ, G., MICKEY, M.R., TERASAKI, P.I.: Identification of unresponsive kidney-transplant recipients. Lancet 1, 868-871 (1972)

40) OPELZ, G., TERASAKI, P.I.: The role of the HLA system in kidney transplants, Transplant. Proc. 4, 433-438 (1972)

41) ROOD, J.J. van: LD-SD Interaction in Viro and the Allograft Reaction, Transplant. Proc. 5, 1747-1750 (1973)

42) ROOD, J.J. van: Disease predisposition, immune responsiveness and the fine structure of the HLA supergene, Ann. rheum. Dis. 34, 17-23 (1975)

43) SCHATTENKIRCHNER, M., STEINBAUER ROSENTHAL, J., SCHÜRER, W., SCHOLT, S., ALBERT, E.D.: Spondylitis ankylosans (Sp.a.) und Histokompatibilitätsantigen HLA 27, Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 80, 1414-1417 (1974)

44) SCHATTENKIRCHNER, M., SCHÜRER, W., DIEM, R., SCHOLZ, S., ALBERT, E.D.: Die Bedeutung der Histokompatibilitätsantigene (HLA Antigene) für die Rheumatologie, Aktuelle Rheumatologie 1, 23-34 (1976)

45) SCHATTENKIRCHNER, M., ALBERT, E.D.: HLA Antigens in Ankylosing Spondylitis, Reiter's Disease and Psoriatic Arthritis Scand. J. Rheum. 4, suppl (1975)

46) SCHILLING, F.: Das klinische Bild der Spondylitis ankylopoetica. Med. Welt 19, 2334-2344 (1968)

47) SCHILLING, F. et al: Die juvenile Spondylitis ankylopoetica, Dtsch. Med. Wschr. 94, 473-481 (1969)

8) SCHILLING, F.: Die Spondylitis ankylopoetica in: Rheumatologie in der täglichen Praxis, Aesopus Verlag Lugano, München (1972)

9) SCHILLING, F., VORLAENDER, K.O.: Der Gamma-Typ der Spondylitis ankylopoetica, Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 80, 1418-1422 (1974)

0) SCHILLING, F.: Spondylitis ankylopoetica in: Handbuch der medizinischen Radiologie VI, 2, 452-689, Hrsg. v. L. DIETHELM u.a. Berlin (1974)

1) SCHILLING, F.: Diskussionsbeitrag zu Schattenkirchner et al., Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 80, 1417 (1974)

52) SCHILLING, F.: Die Sp.a.: ihre klinischen Verlaufsformen, radiologischen Typen, viszeralen Manifestationen und neurologischen Komplikationen in: M. Bechterew, Hrsg. v. Sonderheilanstalt f. Erkrankungen des rheumat. Formenkreises der Österr. Pensionsversicherungsanstalt der Angestellten, Bad Hofgastein. Wien/München/Bern (1975)

53) SCHILLING, F.: unveröffentlichte Daten (1975)

54) SCHILLING, F.: Diskussionsbeitrag zu [illegible] et al. [illegible]: Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 82, 703 (1976)

55) SCHLOSSTEIN, L., TERASAKI, P., BLUESTONE, R., PEARSON, C.: High association of an HLA Antigen W27 with Ankylosing Spondylitis, N. Engl. J. Med. 288, 704-706 (1973)

56) SCHREIBER, M.: Bedeutung des Histokompatibilitätsantigen HLA B27 bei der juvenilen schronischen Polyarthritis und bei juveniler Spondylitis ankylosans, Diss., Mainz (1978)

57) SCHÜRER, W.: Sp.a. und HLA - Die Histokompatibilitätsantigene bei der Spondylitis ankylopoetica, Diss.München (197[illegible]

58) SEIGNALET, J., SANY, J., SERRE, H.: Apport des Groupes HLA à Diagnostic en Rhumatologie. Revue du Rhumatisme 4[illegible] 75-83 (1975)

59) SPEISER, P.: Z. Immun. Forsch. 143, 203 (1972)

60) STOKES, P.L., TASQUITH, P., HOLMES, K.T., MACKINTOSH, P., COOKE, T.: Histocompatibility antigens in psoriasis, Nature 204, 998 (1964)

61, STROSBERG, J.M., ALLEN, F., CALABRO, J., HARRIS, E.: Ankylosing Spondylitis in a large Kindred: Clinical and Genetic Studies, Tissue Antigens 5, 205-212 (1975)

62) WELFLING, J.: Spondylarthrite ankylosante et antigène HLA 27, Nouv. Presse Med. 3, 891-892 (1974)

63) WHITE, S.H., NEWCOMER, V.D., MICKEY, M.R.: Disturbance of HLA-antigen frequency in psoriasis, New Engl. J. Med. 287, 740 (1972)

64) WRIGHT, V.: Family Studies indicating genetic factors in rheumatic diseases, Ann. rheum. Dis. 34, 24-26 (1975)

65) WRIGHT, V., MOLL, J.M.H.: Seronegative Polyarthritis, North Holland Publishing Company, Amsterdam, New York, Oxford (1976)

66) LABORATORIUMSBLÄTTER für die medizinische Diagnostik: HLA-System. Hrsg. v. Behringwerke AG, Frankfurt (1973)

L E B E N S L A U F

Ich, Bernd Michael Gramlich, wurde am 26.6.1953 als Sohn des Industriekaufmanns Helmut Gramlich und seiner Frau Angela in Mannheim geboren.
Von 1960-1964 besuchte ich die Volksschule in Pfungstadt, ab 1964 das Justus Liebig Gymnasium in Darmstadt, wo ich 1972 das Abitur ablegte.
Zum Wintersemester 1972/1973 begann ich an der Johannes Gutenberg Universität in Mainz das Studium der Medizin, bestand im Sommer 1974 das Physikum, im Frühjahr 1976 das erste Staatsexamen und im Frühjahr 1978 das zweite Staatsexamen.
Im Moment absolviere ich mein Praktisches Jahr am Städtischen Krankenhaus Kemperhof in Koblenz und möchte im April 1979 den letzten, dritten Teil des Staatsexamens absolvieren.

Frau Dr. med. A. Arndt-Hanser danke ich herzlich für die Unterstützung meiner Arbeit in der Transfusionszentrale der Universitätsklinik Mainz.
Herrn Prof. Dr. med. F. Schilling möchte ich besonders herzlich danken für die Überlassung des Themas und seine freundliche Hilfe in vielen Fragen.